

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

LA THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE

(Myélose Hyperthrombocytaire)

A PROPOS DE 5 OBSERVATIONS INÉDITES

THÈSE

présentée et soutenue publiquement
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

par

Marie - Jo MOUNIER

née le 25 Juillet 1930

pour l'obtention du grade de « DOCTEUR EN MÉDECINE »

1959

Examineurs
de la thèse

MM. Le Doyen GIRAUD, Président
CAZAL, Professeur

asésseurs

LATOUR, Professeur
REVOL, Agrégé (Lyon)

IMPRILUX

53, Rue de Gaulle
SAINT-ETIENNE

- 1959 -

TRAVAIL DE L'INSTITUT D'HÉMATOLOGIE DE
MONTPELLIER, DU CENTRE DE TRANSFUSION
SANGUINE DE LYON ET DU CENTRE DE
TRANSFUSION SANGUINE DE SAINT-ETIENNE.

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

LA
THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE
(Myélose Hyperthrombocytaire)

A PROPOS DE 5 OBSERVATIONS INÉDITES

THÈSE

présentée et soutenue publiquement
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

par

Marie - Jo MOUNIER

née le 25 Juillet 1930

pour l'obtention du grade de « DOCTEUR EN MÉDECINE »

Examineurs
de la thèse

MM. Le Doyen GIRAUD, Président
CAZAL, Professeur

LATOUR, Professeur
REVOL, Agrégé (Lyon)

assesseurs

IMPRILUX

53, Rue de Gaulle
SAINT-ETIENNE

— 1959 —



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs honoraires

~~MM. VILLARD~~, L. RIMBAUD, BOUDET
EUZIERE, doyen honoraire, J. DELMAS, MARGAROT, PECH, BAUMEL,
CARRIEU, AIMES, ETIENNE

Professeurs

Chaires :

Anatomie	MM. LAUX.
Histologie	TURCHINI, <i>assesseur.</i>
Physiologie	HEDON.
Physiologie appliquée et pharmacodynamie ..	LOUBATIERES.
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	BENEZECH.
Anatomie pathologique et hématologie	CAZAL.
Microbiologie et virologie	CARRERE.
Hist. naturelle méd., parasitol. et méd. exotique	HARANT.
Pathologie et thérapeutique générales	P. PAGES.
Pathologie expérimentale	PASSOUANT.
Thérapeutique et clinique des malad. infect.	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BERT.
Hygiène	BOUCOMONT.
Médecine légale et médecine sociale	FOURCADE.
Technique opératoire et chirurgie expériment.	N...
Pathologie et clinique propédeutique chirurg.	MOURGUE-MOLINES.
Pathologie et clinique propédeutique médicales	A. PUECH.
Clinique médicale	GIRAUD, <i>doyen.</i>
— —	BOULET.
Clinique chirurgicale	LAPEYRE.
— —	G. ROUX.
Clinique obstétricale	CADERAS DE KERLEAU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses ..	LAFON.
Cliniq. des mal. des enfants et hyg. du 1 ^{er} âge	CHAPTAL.
Clinique de dermatologie et syphiligraphie	P. RIMBAUD.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LAPEYRIE.
Clinique urologique	TRUC.
Clinique gynécologique	JOYEUX.
Clinique ophtalmologique	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale	TERRACOL.
Clinique pneumo-phtisiologique	VIDAL.
Clinique rhumatologique	SERRE.
Clinique neuro-chirurgicale	GROS.
Carcinologie	LAMARQUE.
Electro-radiologie	BETOULIERES.

Professorat à titre personnel :

Histologie	GRANEL.
------------------	---------

Professeur sans chaire

Bactériologie	RENOUX (<i>détaché</i>).
---------------------	----------------------------

Maitres de conférences agrégés et agrégés en exercice

MM.		MM.	
Anatomie	GUERRIER, <i>m. de c. agr.</i>	Médecine	LEVY, <i>agr.</i>
Histologie	SENTEIN, <i>m. de c. agr.</i>	—	P. PUECH, <i>agr.</i>
Physiologie ..	MACABIES, <i>m. de c. agr.</i>	—	BARJON, <i>agr.</i>
Physique méd.	SUQUET, <i>m. de c. agr.</i>	Chirurgie	NEGRE, <i>agr.</i>
Chimie médic.	CRASTES DE PAULET, <i>m. de c. agr.</i>	—	ROMIEU, <i>m. de c. agr.</i>
Bactériologie ..	J.-J. ROUX, <i>m. de c. agr.</i>	—	MARCHAL, <i>agr.</i>
Parasitologie ..	RIOUX, <i>m. de c. agr.</i>	—	CARABALONA, <i>agr.</i>
Anatom. path.	A. PAGES, <i>m. de c. agr.</i>	—	BORIES-AZEAU, <i>agr.</i>
Pathol. expér.	CADILHAC, <i>m. de c. agr.</i>	Obstétrique ..	DURAND, <i>agr.</i>
Pharmacologie	BOUYARD, <i>m. de c. agr.</i>	Péd. et puér.	JEAN, <i>agr.</i>
Hygiène	BRUNEL, <i>m. de c. agr.</i>	Ophtalmologie	VIALLEFONT, <i>agr.</i>
Médecine	BERTRAND, <i>agr.</i>	Stomatologie ..	FRANCHEBOIS, <i>agr.</i>
—	LATOURE, <i>m. de c. agr.</i>	Neur. - psych.	LABAUGE, <i>agr.</i>
—	MIROUZE, <i>agr.</i>		

Agrégé chargé de cours sans limite de temps

Pathologie respiratoire BALMES, *agrégé libre.*

Enseignements complémentaires

Des conférences annexes régulières renforcent l'enseignement de base de ces diverses disciplines. D'autres assurent des enseignements complémentaires (embryologie, sérologie, chirurgie de la tuberculose, clinique gastro-entérologique, cardiologie, médecine exotique, anesthésiologie, odonto-stomatologie, médecine du travail, biologie de l'éducation physique, etc...) .

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Ils m'ont toujours donné l'exemple du travail, de la persévérance et de l'intégrité.

Que cette thèse soit un témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A MONSIEUR ET MADAME MIGY

Les fidèles amis des bons et surtout des mauvais jours.

Qu'ils trouvent ici la preuve de ma grande affection.

A MADEMOISELLE DEMARD

Grace à son affectueuse autorité j'ai pu, après l'épreuve de la maladie, reprendre mon travail.

Avec ma respectueuse affection.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A TOUS CEUX QUI M'ONT SOIGNEE

ET TOUT PARTICULIEREMENT A LA MEMOIRE
DE MONSIEUR LE PROFESSEUR PLACIDE NICOD.
de LAUSANNE (Suisse)

A CHANTAL de MONTAUZAN

En gage d'amitié.

A ISABELLE

Ma filleule.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Doyen G. GIRAUD

Pour tout ce que nous avons appris par lui et pour
l'affection qu'il nous a prodiguée au cours de nos
études.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur P. CAZAL

Directeur de l'Institut d'Hématologie et du Centre
de Transfusion Sanguine de MONTPELLIER,

qui a été notre premier Maître en Hématologie et
qui a bien voulu nous confier une observation pour
cette thèse.

Nous lui exprimons notre respectueuse reconnais-
sance.

Monsieur le Professeur Agrégé L. REVOL

Médecin des Hôpitaux de LYON.

Nous sommes heureuse de pouvoir nous dire son
élève et lui exprimons notre reconnaissance pour
toute la peine qu'il a prise pour nous aider à rédiger
ce travail.

Monsieur le Professeur Agrégé LATOUR

Avec l'expression de notre déferent attachement.

A Monsieur le Professeur H. HARANT

dont nous sommes le chef de laboratoire et dont nous avons pu apprécier la rigueur scientifique et la vaste culture générale.

Qu'il trouve ici l'expressoin de notre gratitude.

A tous nos amis du laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine de MONTPELLIER.

A tous mes Maîtres de la Faculté de Médecine de MONTPELLIER.

A Monsieur le DOCTEUR P. IZARN

qui nous a accueillie à l'Institut d'Hématologie de MONTPELLIER, nous a initiée aux techniques de laboratoire et nous a toujours prodigué ses conseils patients et amicaux.

Qu'il soit assuré de toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur P. CROIZAT

Chef de l'Ecole Hématologique Lyonnaise

et à tous ses Collaborateurs.

A mes Maîtres du Centre Hospitalier de SAINT-ETIENNE et particulièrement à Monsieur le Docteur BOUQUIN qui a bien voulu nous confier une observation.

A Monsieur le Docteur B. MULLER

Médecin des Hôpitaux de SAINT-ETIENNE
qui nous inspira le sujet de cette thèse et présida à son élaboration. Au cours de notre année de stage dans son service, nous avons pu apprécier ses qualités de clinicien et d'homme de science.

Nous sommes heureuse de lui exprimer nos respectueux remerciements pour toute l'amabilité dont il a fait preuve à notre égard.

A Monsieur le Docteur P. RAOUL-DUVAL

Médecin-chef du laboratoire du Centre Hospitalier de SAINT-ETIENNE,

Directeur du Centre de Transfusion Sanguine de SAINT-ETIENNE,

Nous avons eu la chance de travailler dans son laboratoire. Il fut un Maître paternel.

Qu'il trouve ici l'expression de notre affectueuse reconnaissance.

Aux équipes dynamiques du Laboratoire et du Centre.

HISTORIQUE

En 1920, DI GUGLIELMO sous l'appellation « aumento numerico puro e semplice delle piastrine mature normali » décrit une affection caractérisée par une importante augmentation des plaquettes sanguines associée à une élévation beaucoup plus discrète des autres éléments figurés du sang. Il propose alors pour ce syndrome le terme de « piastrinemia ».

En 1930, EPSTEIN et GOEDEL observent un cas semblable. En 1934 ils en publient l'observation complète avec vérification nécropsique et emploient le terme de « thrombocytémie hémorragique » proposé par BODE en 1930. Le terme de thrombocytémie semble avoir été employé pour la première fois par ROSENTHAL en 1925 pour désigner une augmentation importante et permanente des plaquettes sanguines.

En 1948, MORTENSEN, dans un article très intéressant, rassemble 17 cas publiés jusqu'alors dans la littérature.

En 1949 REVOL présente le premier travail français. Aux observations antérieures il ajoute deux observations personnelles et propose le terme de myélose hyperthrombocytaire évoquant ainsi une analogie avec la myélose aleucémique mégacaryocytaire.

En 1955, HARDISTY et WOOLF font une étude clinique et biologique de cette affection.

La séance du 15 novembre 1955 de la Société Française d'Hématologie est tout entière consacrée aux thrombocytémies. La revue « Le Sang », en 1957, consacre un numéro aux intéressantes discussions de cette séance. Cette affection ne constitue donc plus une rareté et les études, ainsi que les observations publiées, se multiplient rapidement : BOUSSER et BENHAMOU en France, ARLOTTI et BALLERINI en Italie, A. J. QUICK puis WASSERMAN, WROMAN et GELIN aux U.S.A.

Le développement des examens de laboratoire a permis de constater que les hyperplaquettoses ne sont pas aussi rares qu'on le pensait jadis et il nous a paru intéressant, pour notre thèse inaugurale, d'apporter quelques observations nouvelles et de discuter les caractères et la nosologie de ce syndrome.

LES OBSERVATIONS

Nous avons pu réunir 37 observations dont 5 personnelles et 32 recueillies dans la littérature de ces dernières années.

Nous tenons à préciser tout de suite que l'ensemble de nos observations peut être classé en deux groupes nosologiques :

1°) - Les cas de thrombocytémie purement essentielle où l'augmentation du chiffre des plaquettes constitue pratiquement le seul trouble hématologique et pour lesquels aucune étiologie précise n'est trouvée.

2°) - D'autres observations où la thrombocytémie, tout en étant très prédominante ou en modifiant nettement l'allure clinique de la maladie, n'est pas strictement isolée, s'associant à un autre désordre sanguin tel une polyglobulie ou survenant après une cause précise, essentiellement une splénectomie.

A - OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N° I

CENTRE HOSPITALIER DE SAINT-ETIENNE (Service du
Docteur B. MULLER).

Thrombocytémie hémorragique révélatrice d'une polyglobulie type VAQUEZ et ayant bien réagi au traitement par le phosphore radio-actif.

Mlle Cl. B..., 54 ans, est hospitalisée quelques jours dans le service durant l'été 1957 pour une épistaxis remontant à 10 jours qui s'était accompagnée d'une réaction fébrile ayant nécessité l'emploi des antibiotiques.

Dans les *antécédents* familiaux, on retient qu'à partir de la ménopause, sa mère a présenté des épistaxis fréquentes et importantes.

A l'âge de 30 ans, la malade a été thyroïdectomisée vraisemblablement pour une maladie de Basedow. En dehors de cet épisode elle semble avoir jouie d'une bonne santé. La malade avait bien noté une tendance nette aux gingivorragies et aux ecchymoses sous-cutanées spontanées ou provoquées par des traumatismes minimes. Les règles ont toujours été abondantes. A 50 ans, la malade a été ménopausée et a vu survenir alors des épistaxis fréquentes et abondantes survenant sans rythme régulier, généralement par périodes de quelques jours, séparées par des accalmies de plusieurs mois et s'accompagnant toujours d'une petite réaction fébrile.

Examen :

La malade est bien colorée, l'état général est bon, la température oscille entre 37°7 et 38°.

L'auscultation cardiaque est normale.

La T. A. est à 15/9.

Pas d'œdème des membres inférieurs.

Tous les pouls artériels sont perçus.

L'auscultation pulmonaire est négative.

On perçoit nettement le bord antérieur du foie.

La rate est nettement augmentée de volume et dépasse de trois travers de doigt le rebord costal. Elle est de consistance ferme et indolente.

26 juillet 1957 : *L'hémogramme* ne montre qu'une leucocytose avec polynucléose.

Les plaquettes sont innombrables sur lames. On est frappé par leur grande taille, leur forme arrondie et un granulomètre répartie diffusément dans le hyalomètre (Dr RAOUL-DUVAL).

Le bilan de coagulation montre que le taux du fibrinogène est un peu élevé (6,38 gr./l.).

Le *Myélogramme* dénombre : myéloblastes, 2 % ; promyélocytes, 0,5 % ; myélocytes, 6,5 % ; métamyélocytes, 6 % ; polynucléaires, 22 % ; myélocytes éosinophiles, 3,5 % ; métamyélocytes éosinophiles, 3 % ; polynucléaires éosinophiles, 10 % ; proérythroblastos basophiles, 1 % ; érythroblastos basophiles, 3,5 % ; érythroblastos polychromatophiles, 15 % ; érythroblastos orthochromatophiles, 25 % ; lymphocytes, 0,5 % ; histiocytes, 1 % ; plasmocytes, 1 % ; mégacaryocytes, 5 pour 1.000 éléments. Ils ont un noyau irrégulier et ne sont pas en plaquetto-formation.

Le 12 août 1957, la malade quitte le service en excellent état général. La rate, cependant, est toujours très augmentée de volume.

Le 28 août 1957, la malade revient dans le service pour un volumineux hématome apparu sans cause décelable et envahissant la cuisse et le creux poplité droits. Dans les jours qui suivirent cette nouvelle hospitalisation les épistaxis furent presque quotidiennes et de nouvelles ecchymoses apparurent sur les membres inférieurs.

Le 11 septembre 1957 : Malgré les épistaxis, l'hémogramme ne montre pas d'anémie.

Le 2 octobre 1957, compte tenu des hémorragies et des derniers hémogrammes on décide de mettre la malade au radio-phosphore.

Le 10 octobre 1957, on administre 5 millicuries de P32 per os. Quatre jours après, on observe une diminution du nombre des plaquettes.

Le 12 novembre 1957, les épistaxis se limitent maintenant à un peu de sang qui s'écoule lorsque la malade se mouche. La rate est toujours perçue, mais elle est nettement moins volumineuse.

On administre de nouveau 5 milli-curies de P32 per os.

Le 16 décembre 1957 : Une discrète polyglobulie persiste.

La malade mouche toujours un peu de sang ; la rate est toujours perçue. On administre une troisième dose de P32 qui ne sera cette fois que de 3 milli-curies.

La malade est revue le 14 janvier 1958. Pas de nouvelles hémorragies. Pas d'hématomes sous cutanés. La présence de sang lorsqu'elle se mouche est de plus en plus rare.

On sent le bord inférieur du foie au niveau du rebord costal.

On sent encore le pôle inférieur de la rate.

Les résultats des analyses hématologiques sont excellents :

Le 17 mai 1958, la malade va très bien. On ne perçoit ni le foie ni la rate.

L'héмограмme est normal.

Le 17 octobre 1958, la malade se plaint de douleur dans les jambes mais signale la disparition totale des petits signes d'hémorragies et des hématomes sous-cutanés dus à des traumatismes minimes.

L'héмограмme est normal.

ÉTUDE DE L'HEMOSTASE

Dates	T. S. mn	T. C. mn	Prothrom- bine %	Consomma- tion de la prothrombine	Fibrinogène g. P ; 1.000 cm ³
26-7-57	3 mn	10 mn	90	normale	6,38
12-11-57	2 mn	9 mn			

HEMOGRAMME

Dates	GR P mm ³	GB P mm ³	Plaquettes P mm ³	Taux d'Hb %	Polynucléaires			Lympho- cytes	Mono- cytes
					Neutro	Eosino	Baso		
26-7-57	4.400.000	14.100	innom-	100	75	8	—	8	9
11-9-57	6.900.000	33.800	1.000.000	100	80	4	—	4	11
2-10-57	8.320.000	18.400	1.400.000	105	88	1	—	2	9
14-10-57	4.800.000	14.800	600.000	85	—	—	—	—	—
12-11-57	8.000.000	3.600	400.000	110	73	3	1	9	4
16-12-57	6.350.000	5.200	150.000	110	82	1	1	16	—
14-2-58	4.920.000	4.000	150.000	90	70	3	—	21	6
17-5-58	5.760.000	5.000	200.000	90	71	5	—	8	16
17-10-58	4.320.000	7.000	200.000	90	64	2	—	18	16

CONSULTATION de l'INSTITUT D'HEMATOLOGIE
DE MONTPELLIER (Professeur P. CAZAL, Dr P. IZARN)

Thrombocytémie hémorragique essentielle ; la malade réagit bien à une dose de phosphore radio-actif ; on ne constate aucun signe de transformation en leucémie myéloïde ou en polyglobulie 8 mois après la première dose de P 32.

Mme F. P. âgée de 58 ans est adressée à la consultation de l'Institut d'Hématologie par les Docteurs MARTY et SANTONI d'APT (Vaucluse) en vue de rechercher la cause d'hémorragies anormales qui se succèdent depuis 1 an. En effet, en avril 1957, l'avulsion de 4 dents cariées a été suivie d'une hémorragie abondante qui a duré 5 jours. Le 15 Mars 1958, une hémorragie digestive avec un melœna a persisté 8 jours et a nécessité 5 transfusions de 125 cm³ de sang. Le 25 Mars, les résultats de l'hélogramme sont les suivants : G.R. : 2 580 000 ; G.B. : 13 000 ; Réticulocytes : 160 000 ; Plaquettes 850 000 par mm³ ; taux d'hémoglobine 6 g p. 100 cm³ ; charge hémoglobinique corpusculaire 23 $\gamma\gamma$ (charge normale 29 $\gamma\gamma$) ; on conclut à une anémie hypochrome post-hémorragique avec réticulocytose et hyperplaquettose. Cette hémorragie ne se reproduit pas au cours des semaines suivantes. Des radiographies gastro-duodénales font suspecter un ulcère du duodénum sans permettre de l'affirmer. La malade n'avait jamais présenté de douleurs épigastriques.

Dans le courant du mois de mai, deux épistaxis spontanées abondantes sont survenues.

La malade a noté que depuis l'âge de 20 ans, le moindre traumatisme provoque une ecchymose.

Les règles ont été normales, jamais très abondantes, jusqu'à l'âge de 45 ans, âge de la ménopause. Plusieurs extractions dentaires réalisées entre 30 et 40 ans n'ont pas entraîné d'hémorragies anormales. Les deux frères de la malade ne sont pas atteints d'affection hémorragique. Mais la sœur présente des ecchymoses à la suite de chocs peu violents sans autre manifestation hémorragique ; une étude complète de l'hémostase effectuée n'a pas permis de déceler d'anomalies.

Examen du 30 Mai 1958 : on constate une vaste ecchymose de la fesse gauche ; la rate est nettement palpable et débordé de 2 cm le rebord costal ; il n'y a ni hépatomégalie, ni adénomégalie. Les chiffres de la tension artérielle sont de 19-11.

Le nombre des plaquettes compté au microscope à contraste de phases est de 890 000 par mm³ ; sur le frottis de sang les plaquettes sont très nombreuses ; la plupart sont agglutinées en volumineux amas ; leur aspect est strictement normal ; il n'y a pas de méga-plaquettes.

L'hélogramme est caractérisé par cette hyperplaquettose et par une polyglobulie modérée (5 800 000 érythrocytes par mm³). Le bilan d'hémostase met en évidence une fibrinolyse partielle du caillot cruorique à la 24^e heure ; mais il n'y a ni allongement du temps de saignement, ni trouble de la consommation de la prothrombine. Il n'a pas été fait de thromboélastogramme lors de cette première étude de la coagulation. L'électrophorèse des protéines du sérum montre une hypergammaglobulinémie (20 %).

Le myélogramme est très caractéristique de la myélose mégacaryocytaire : la densité en éléments nucléés est supérieure à la normale. On dénombre : érythroblastes 29 % - granulocytes neutrophiles 61 % - granulocytes éosinophiles 3 % - lymphocytes 7 % ; mais surtout les éléments de la série mégacaryocytaires sont très nombreux : toutes les formes sont représentées :

mégacaryoblastes et promégacaryocytes 20 %
mégacaryocytes mûrs 80 %

On voit de multiples mégacaryocytes plaquetto-gènes. (Voir photographie N° 1).

Le diagnostic de thrombocytémie hémorragique essentielle est alors porté et le 4 Juin 1958, on administre par voie digestive, 5 milli-curies de phosphore radio-actif.

Le 11 Juillet 1958, donc 35 jours après cette dose de P 32, la malade est revue : les ecchymoses des membres surviennent toujours au moindre choc, mais aucune hémorragie n'est réapparue, le pôle inférieur de la rate n'est pas perçu, et le nombre des plaquettes et de 155 000 par mm³. L'hémogramme est normal (voir tableau).

Le 24 Septembre 1958, on constate quelques ecchymoses post-traumatiques des membres inférieurs. Le nombre des plaquettes est de 150 000 par mm³. Le bilan d'hémostase est normal.

Le 19 Décembre, la malade n'a pas présenté d'hémorragie depuis le mois de mai ; elle est en excellent état ; il existe des ecchymoses post-traumatiques des membres inférieurs. Le nombre des plaquettes est de 200 000 par mm³. Le bilan d'hémostase est normal. Les constantes du thromboélastogramme effectué sur le sang total sont les suivantes :

r (temps de réaction) : 11 mn 45 sec. (10 à 12 mn)
k (vitesse de coagulation) : 14 mn 15 sec (5 - 7 mn)
m x (élasticité maximale) : 85 (90 à 150).

Les chiffres entre parenthèses sont les valeurs normales.

Il n'y a pas d'image en goulot de bouteille ce qui n'est pas surprenant puisque le nombre des plaquettes est de 200 000 par mm³.

Les résultats du test de génération de la thromboplastine sont consignés dans le tableau ci-joint :

Temps d'incubation			2	4	6	minutes
Plasma T	sérum T	plaquettes T	12	12	11	secondes
Plasma E	sérum E	plaquettes E	40	12	12	secondes
Plasma T	sérum T	plaquettes E	12	12	13	secondes

T : témoin — E : étudié (plaquettes, plasma ,sérum du malade.

Il n'y a donc pas de déficit en thromboplastine plaquettaire.

En résumé : Une hyperphrombocytose permanente (890 000 par mm³) a été responsable d'épistaxis récidivantes, d'une hémorragie digestive grave ainsi que de saignements prolongés après avulsions dentaires. 5 mc de P 32 ont ramené à 150 000 par mm³ le nombre des plaquettes ; les hémorragies ne se sont pas reproduites au cours des 8 mois qui ont suivi ; seules persistent les ecchymoses post-traumatiques qui paraissent en rapport avec une fragilité vasculaire constitutionnelle et familiale.

HEMOGRAMME

Dates	Hématocrite p. 100 cm3 en cm3	G. R. p. mm3	G. B. p. mm3	Plaquet. p. mm3	Rétic. p. mm3	Taux d'Hb g. p. 100 cm3	Poynucléaires			Lymphocytes	Monocytes
							Neutro	Eosino	Baso		
25-3-58	—	2.580.000	13.000	850.000	160.000	6	—	—	—	—	—
30-5-58	50	5.900.000	9.600	890.000	10.000	17	61	10	5	20	4
11-7-58	49	5.800.000	4.400	155.000	5.000	16,5	57	5	—	38	—
24-9-58	47	5.500.000	5.400	150.000	5.030	16	72	2	—	24	2
19-12-58	46	5.400.000	3.000	200.000	15.000	15,5	60	5	6	19	10

Electrophorèse du sérum

		Globulines		
		Albumine	α 1	α 2
30-5-1958	58	2	8	12
24-9-1958	57	4	10	13
				γ
				20 %
				16 %

ETUDE de l'HEMOSTASE

Dates	S. vantageuse	T. S. mn	Plaquet. p. mm3	Rétract. caillot Deb.-Tot. mn	T. C. mn	Fibrinog. g. p. 1.000 cm3	T. Quick sec.	Tps Proth. du sérum sec.	Fibr. inoly se 24° h.
valeurs normal.	négatif à 20 cm de Hg	2 à 4 mn	150.000 à 400.000	15°-60°	5 à 8	3 à 5	13	25 à 35	nulle
30-5-58	négatif	3mn 30s	890.000	13°-30°	15	2,8	15	27	part.
24-9-58	négatif	2 mn	150.000	9°-45°	8	2,6	13	26	nulle
19-12-58	négatif	6	200.000	4°-50°	12	2,2	15	26	nulle

OBSERVATION DE MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ
REVOL (LYON)

Femme de 70 ans. A présenté d'abord une hyperthrombocytose avec leucocytose moyenne sans myélocytose, bien réduite par la 6-mercaptopurine et ensuite une polyglobulie avec hyperthrombocytose modérée qui a bien réagi au P 32.

Le splénogramme était nettement plus pathologique que le myélogramme.

Mme X... 70 ans.

Ethylisme certain.

A toujours eu des règles très abondantes, des ecchymoses faciles et peut-être un melœna il y a quelques années.

La malade vient consulter le 8 novembre 1954, pour des épistaxis abondantes.

Examen : T.A. : 23/10.

Souffle systolique en écharpe.

Le foie est hypertrophié et dépasse de deux travers de doigt le rebord costal mais il n'y a pas de signes sérologiques d'insuffisance fonctionnelle. Les γ globulines sont légèrement augmentées.

Examen hématologique :

La rate déborde le rebord costal de 3 à 4 travers de doigt.

L'hémogramme montre une légère polyglobulie, une hypochromie, une leucocytose avec polynucléose. Il n'y a pas d'éléments blancs jeunes mais 1 érythroblaste.

Les plaquettes qui oscillent entre 980 000 et 1 840 000 au mm³ sont grosses, en amas. En contraste de phase elles sont volumineuses, anisocytaires et s'étalent très vite.

Le myélogramme est riche mais normal, les mégacaryocytes et les plaquettes sont normaux.

Le splénogramme est riche et montre de nombreux amas plaquettaires et une légère réaction myéloïde :

Myélocytes % ; P. N., 36 % ; P. E., 7 % ; érythroblastes, 4 % ; lymphocytes, mononucléaires, 50 % ; pas de mégacaryocytes.

Le bilan d'hémostase est subnormal avec des plaquettes qui semblent hyperactives. Les épistaxis semblent liées autant à l'hypertension et à l'insuffisance hépatique qu'à l'hyperplaquettose.

Quelques jours plus tard apparaît un hématome spontané et volumineux du grand droit qui régresse lentement et s'accompagne d'une petite réaction fébrile.

Traitement :

L'« izoniazide » essayée sur la suspicion d'une origine tuberculeuse de la splénomégalie ne donne rien.

Du 5 au 21 janvier 1955, 100 mgr de « cortisone » pro die font tomber la température, augmenter le poids mais les globules rouges atteignent 6.650.000 éléments et les plaquettes sont toujours à 1.600.000.

On emploie la « 6-mercaptopurine » :

100 mgr par jour pendant un mois.
75 mgr « « « 10 jours.

HEMOSTASE

Dates	Signe du lacet	T. S. en mn	T. C.	Rétract. du caillot	Proth. %	Consom. proth.
8-11-54	négatif	3 mn 30 sec	normal	normal	70	normale

OBSERVATION N° 4

LYON. HOPITAL E. HERRIOT. PAVILLON H. (Professeur Agrégé REVOL).

Hyperplaquetose hémorragique persistante, consécutive à l'ablation d'une grosse rate à propos de laquelle on avait discuté le diagnostic de myélose aleucémique ou de syndrome de BANTI. Amélioration par le radiophosphore.

Mr. L-M..., né en 1920, entre dans le service en juillet 1954 pour une splénomégalie isolée.

Il est d'origine italienne, a vécu douze ans dans la région de Venise et n'a jamais présenté d'accès palustre.

Il aurait eu à l'âge de 3 ans une thyphoïde non confirmée par le laboratoire d'ailleurs et des angines à répétition jusqu'à l'âge de 30 ans.

En 1950 il s'aperçoit qu'il est porteur d'une masse volumineuse et dure de l'hypocondre gauche, dont il méconnaît la valeur et qui ne l'inquiète pas, n'étant pas douloureuse. L'état général est excellent : pas d'asthénie, pas d'anémie, pas d'hémorragies. Cette rate fut découverte par le Dr. CHEVALIER, de BEAUNE, à l'occasion d'un examen général systématique pratiqué à l'occasion d'une angine.

A l'entrée dans le service, la rate est dure, atteint l'ombilique sur la ligne médiane et le dépasse de 2 à 3 travers de doigts latéralement. Le foie est aussi augmenté de volume : de 1 à 2 travers de doigts. On ne découvre pas de ganglions suspects.

A part des hémorroïdes on ne retrouve pas de signes d'hypertension portale, notamment pas de circulation collatérale, pas d'ascite, pas de varices œsophagiennes à la radiographie.

T.A. : 11/6,5.

L'hémogramme donne des chiffres normaux.

Un myélogramme est interprété début août par le Dr MOREL : il dénombre :

Myéloblastes, 4 % ; promyélocytes neutrophiles, 4 % ; myélocytes neutrophiles, 26 % ; métamyélocytes neutrophiles, 19 % ; polynucléaires neutrophiles, 20 % ; myélocytes éosinophiles, 3 % ; polynucléaires éosinophiles, 1 % ; érythroblastes polychromatophi-

les, 6 % ; érythroblastes orthochromatophiles, 5 % ; plasmocytes, 1 % ; mégacaryocytes nombreux.

En conclusion : myélose aleucémique probable.

La ponction de rate est pauvre avec une formule bigarrée ne permettant cependant pas d'affirmer une myélose.

Le 12 septembre 1954, le bilan d'hémostase est normal. Il n'y a pas d'agglutinines chaudes ou froides. La résistance globulaire mécanique, osmotique, et aux acides est normale.

Le 24 octobre 1954, on admet le syndrome de BANTI et le malade passe en chirurgie pour splénectomie.

Ponction biopsique de foie : subnormale. Ni inflammation ni sclérose.

Il n'a pas été envoyé de fragment de rate.

Le 24 octobre 1954, le malade va bien. Il rentre chez lui. On note cependant une hyperplaquettose.

En 1956, le malade va bien, mais se plaint de petites gingivorragies malgré l'usage régulier de K-thromblyl per os.

Le foie est normal.

La prothrombine est à 70 %.

La formule sanguine ne montre qu'une leucocytose à 18.000 éléments avec une polynucléose à 65 %.

En février 1958, le malade entre de nouveau dans le service. Les gingivorragies spontanées, apparues quelques mois après la splénectomie persistent.

Le bilan hémolytique est négatif.

L'hémogramme révèle une polyglobulie et une leucocytose.

Le myélogramme dénombre : myéloblastes, 2 % ; promyélocytes, 6 % ; myélocytes, 16 % ; métamyélocytes, 15 % ; polynucléaires neutrophiles, 41 % ; polynucléaires éosinophiles, 2 % ; érythroblastes basophiles, 2 % ; érythroblastes polychromatophiles 3 % ; érythroblastes orthochromatophiles, 11 %.

Peu de mégacaryocytes, mais « des milliards de plaquettes ».

Le bilan d'hémostase est normal.

Le thrombélastogramme donne une image en « goulot de bouteille », c'est-à-dire un tracé typique de l'hyperplaquettose.

En raison de la polyglobulie et de l'hyperplaquettose, on administre au malade 3 milli-curies de radio-phosphore (le 20 février 1958) ; huit jours après, le 27 février 1958, on donne de nouveau 3 milli-curies de P32.

Le 25 mars 1958, les gingivorragies persistent. Le taux des plaquettes est tombé de moitié. Le bilan de coagulation est normal.

En juillet 1958, l'hémogramme donne des chiffres très satisfaisants. Mais en décembre 1958, le taux de tous les éléments figurés du sang circulant accuse une élévation. En février 1959, cette élévation persiste. Le radio-phosphore n'a donc qu'imparfaitement réduit cette hyperplaquette consécutive, semble-t-il, à la splénectomie.

HEMOSTASE

Dates	T. S. en mn	T. G. I. T. en mn	Rétract. cailolt	Fibrin. g/l	Proth. %	Consom. proth.
16-9-54			normale	3	100	
1956					70	
février 58		9-13	normale	4,5	70	normale
25-3-58		9-13	normale		100	

HEMOGRAMME

Dates	G. R. p. mm ³	G.B. p mm ³	Plaquet. p. mm ³	H gl. %	Val. Glob.	Polynucléaires			Grand Lympho- cytes	Petits Lympho- cytes	Grand Mono nucléaires	Moyens Mono	Closmo- cytes
						Neutro	Eosine	Baso					
juillet 54	4.035.000	6.250		90		60	6,5	—	19,1	10,2	4,2		
13-9-54	4.760.000	5.600		108	1,13	65	3	1	—	4	11	16	
24-10-54	3.960.000	16.400	1.000.000	85	1,10	60	6	2	—	15	8	8	1
février 58	6.680.000	30.000	2.106.000	120	0,90	68	2	2	—	4	9	14	1
25-3-58			1.140.000										
13-5-58	5.080.000		1.508.000	100	0,99	67	2	—	—	16	7	8	
1-7-58	5.120.000	8.000	350.000	99	0,96	45	1	—	—	29	5	19	
2-12-58	5.730.000	10.800	750.000	114	1	58	3	—	—	4	14	20	1
10-2-59	5.770.000	10.000	681.000	115	1	50	—	—	—	7	16	25	1

OBSERVATION REDIGEE AVEC LES DOCUMENTS AIMABLEMENT FOURNIS PAR LE DOCTEUR BOUQUIN (Centre Hospitalier de Saint-Etienne) ET LE PROFESSEUR AGREGE REVOL (Hôpital Edouard Herriot, Lyon).

Myélose hyperthrombocytaire caractérisée par des épistaxis spontanées, des gingivorragies, une hépatomégalie, une splénomégalie et confirmée par le myélogramme qui signale une hypermégacaryocytose et la présence d'innombrables plaquettes.

Les examens de sang montrent que les plaquettes se maintiennent au taux minimum de 1.000.000 et sont parfois même très au-dessus.

Il n'y a pas de troubles de la coagulation.

Le thrombélastogramme est « en goulot de bouteille », c'est-à-dire tout à fait caractéristique de l'hyperplaquettose.

Les plaquettes ne sont descendues au voisinage de la normale, c'est-à-dire à 312.000 et 475.000 que fin 1957 et début 1958. La malade accusait alors une importante dyspnée de repos en relation possible avec le volumineux caillot de l'artère pulmonaire découvert à la vérification nécropsique, et des signes possibles de phlébite des membres inférieurs. Le thrombélastogramme avait alors perdu son aspect « en goulot de bouteille » et traduisait une nette hypercoagulabilité.

La défaillance cardiaque terminale semble bien imputable à une diathèse thrombosante dont on peut discuter les rapports avec l'hyperplaquettose.

Mme P. V. S..., 72 ans.

Antécédents : on ne note aucune maladie importante. A la ménopause, c'est-à-dire à 52 ans : érysipèle de la face et polypes utérins enlevés par la voie vaginale. Scoliose remontant à l'enfance. Goître ancien.

En 1954 et 1955, la malade a présenté des épistaxi spontanées et importantes, des gingivorragies et des hémoptysies.

En 1956, apparition d'une dyspnée et de striction thoracique à la marche. La malade est hospitalisée à *Saint-Etienne*.

Hépatomégalie de trois travers de doigts.

Examen clinique :

Splénomégalie de quatre travers de doigts.

Pas d'adénomégalie.

Examen cardiaque : tachycardie sinusale ; pas de signes officiels.

Examens de laboratoire :

L'hémogramme du 28 décembre 1956 montre une leucocytose et un taux de plaquettes à 1.740.000. Par la suite, les plaquettes se maintiennent au taux de 1.000.000/mm³.

Myélogramme 17 janvier 1957 (Dr RAOUL-DUVAL).

Promyélocytes, 1 % ; myélocytes neutrophiles, 3,5 % ; métamyélocytes neutrophiles, 9,5 % ; polynucléaires neutrophiles, 59 % ; myélocytes éosinophiles, 0,5 % ; polynucléaires éosinophiles 1 % ; polynucléaires basophiles, 2,5 % ; érythroblastes polychromatophiles, 5,5 % ; érythroblastes orthochromatophiles, 15 % ; lymphocytes, 2 % ; mégacaryocytes, 0,5 %.

Par place, gros amas plaquettaires.

Le 17 février 1957 :

Le *thrombélastogramme* donne un tracé « en goulot de bouteille ».

Le 4 mars 1957 :

Ponction de rate (Dr RAOUL-DUVAL).

Polynucléaires neutrophiles, 62,5 % ; métamyélocytes neutrophiles, 1 % ; myélocytes neutrophiles, 1 % ; polynucléaires éosinophiles, 3 % ; myélocytes éosinophiles, 1 % ; métamyélocytes, 0,5 % ; lymphocytes, 13,5 % ; grands mononucléaires, 7 % ; érythroblastes acidophiles, 5 % ; érythroblastes polychromatophiles, 3,5 % ; érythroblastes basophiles, 1 % ; proérythroblastes basophiles, 0,5 % ; mégacaryocytes, 0,5 % ; nombreux amas plaquettaires.

Le 29 juin 1957, elle est vue à Lyon par le Docteur REVOL qui retrouve :

Une hépatomégalie débordant de trois travers de doigts le rebord costal.

Une splénomégalie importante.

Myélogramme : moëlle riche, surtout granuleuse. Mégacaryocytes abondants. Plaquettes normalement présentes.

Les tests de coagulation sont normaux.

Un traitement ferrique institué en raison de l'hypochromie apporte une amélioration pendant deux mois environ. Puis, en octobre 1957, réapparition de la dyspnée de repos, de type inspiratoire avec léger tirage.

En février 1958, l'état de la malade s'aggrave. Elle arrête d'elle-même le fer qui lui donnait des troubles intestinaux. La dyspnée augmente et d'importants œdèmes des membres inférieurs apparaissent.

L'hémogramme donne des résultats satisfaisants.

Les plaquettes sont groupées en assez nombreux amas ; elles sont souvent rondes, mais très bien agglutinées.

La malade entre en clinique pour suivre un traitement : cédilamide, sedo-caréna novurit. Elle est subfébrile.

Le 28 mars, épisode douloureux de la fosse lombaire gauche. Puis apparaissent des douleurs des membres inférieurs, notamment douleur à la flexion du pied sur la jambe. L'œdème est dur. On met la malade aux anticoagulants.

Le 29 mars 1958, le test à l'héparine est normal. Le bilan de coagulation est normal.

Le thrombélastogramme montre une très importante hypercoagulabilité.

Le 3 avril 1958 :

Hématurie.

Le 7 avril 1958 :

Nouvel épisode douloureux de la fosse lombaire gauche avec urines troubles et émission d'un calcul.

Le 10 avril 1958, la malade va beaucoup mieux : la dyspnée a bien régressé, ainsi que l'œdème des membres inférieurs.

On note toutefois un gros souffle systolique de base irradiant légèrement dans l'aisselle.

Le foie déborde de quatre travers de doigts. La rate déborde d'un travers de main le rebord costal et on note un point douloureux dorsal au niveau des fausses côtes.

GR : 4.800.000 ; GB : 15.200 ; Hgl : 81 % ; V.gl : 0,84.

PN : 82 % ; PE : 8 % ; L : 2 % ; MM : 2 % ; Myélo. neutro : 5 % ; Métam. neutro : 1 %.

Plaquettes : 800.000.

Le test à l'éparine montre une nette hypocoagulabilité alors qu'un nouveau thrombélastogramme du 24 avril 1958 montre au contraire une hypercoagulabilité.

Les œdèmes des membres inférieurs réapparaissent ; ils sont douloureux et gardent le godet.

Le Premier Mai, exitus consécutif à une défaillance cardiaque. *Vérification anatomique* (Dr PELLET).

Viscères creux : normaux.

Fois de 2,330 kgs, congestif, gorgé de sang.

Rate de 990 gr., jaune, dure avec légère périsplénite.

Os mous.

Rein : 160 gr. avec lithiasse à petits calculs, prédominante à droite. Importante atrophie corticale.

Poumons : normaux, sans sérosité.

Cœur : hypertrophié, surtout au niveau du ventricule droit qui a 2,5 cm. d'épaisseur. On trouve dans le tronc de l'artère pulmonaire un caillot très friable, non élastique, bicolore, d'apparence organisée et adhérent à la valvule tricuspide sans que l'on puisse l'en détacher, la traction entraînant une érosion triscupidienne. Dans l'oreillette, il existe un caillot sur la nature duquel on ne peut se prononcer.

HEMOGRAMME

Dates	G. R. p mm3	G. Bl. p mm3	Plaquettes p mm3	Hpl %	V. gl. p. 100 cm3	Fer Seriq en γ p. 100 cm3	Polynucléaires			L	MM	GM	Erythroblastes	Promyélo	Myélonéutro	Métamyélo néutro
							Neutro	Eosino	Baso							
28-12-56	5.060.000	17.200	1.740.000	70			79	6	6	8		1				
29-6-57	4.740.000	19.800		64	0,69	42	78	6	3	3	6	3				
octobre 57	4.310.000	7.900		78	1	69	89	3	—	1	2	3	4			
février 58	3.900.000	9.800	475.000	78	1	79	68	2	3	1	5	13		4	4	
10-4-58	4.800.000	15.200	800.000	81	0,84		82	8	—	2	2				5	1

HEMOSTASE

Dates	T. S. en mn	T. C. I. T.	Rétract. caillott	Fibrin. g/l	Proth. %	Consom. proth.
29-6-57			normale	4,80	88	normale
29-3-58		4,30-7		5	78	
10-4-58		14	normale	6	moins de 10 %	2 sec. à la 5° h

B) - OBSERVATIONS RECUEILLIES DANS LA LITTÉRATURE

Nous les avons classées par ordre chronologique.

OBSERVATION N° 6

EPSTEIN et KREITZ (1930)

Un homme de 56 ans.

Signes de début :

Gingivorragies.

Hémorragies prolongées après avulsion dentaire.

Biologie :

GR : 3.800.000 à 5.500.000.

GB : 10.000 à 15.000.

Plaquettes : 1.000.000 à 2.220.000.

Temps de saignement : normal.

Temps de coagulation : normal.

Médullogramme : nombreux mégacaryocytes.

Examen post mortem de la rate :

Atrophie splénique et artériosclérose.

OBSERVATION N° 7

C. B. DRAKE (1936)

Une femme de 65 ans suivie de 1934 à 1936.

Signes de début :

Volumineux hématome sous-cutané de la région du sacrum et de l'épaule gauche ;

Epistaxis.

Examen clinique :

Pas de facies érythémique.

Petite hépatomégalie.

La rate déborde de deux travers de doigt le rebord costal.

Artères radiales tortueuses et scléreuses.

Hypertrophie cardiaque. T.A. : 19/11,8.

Biologie :

En 1934 : GR : 5.400.000 ; plaquettes : 1.000.000.

En 1936 : GR : 4.500.000 à 5.000.000 ; GB : 22.000 avec polynucléose.

Temps de saignement : 2 m 20 sec.

Temps de coagulation : 4 m 10 sec.

Les plaquettes ont oscillé entre 1.000.000 et 2.580.000.

Biopsie d'un nodule hémorragique : caillot organisé. Pas de vaisseaux thrombosés. 24 heures après la biopsie, un filet de sang sourd encore par l'orifice de ponction.

On ne fait pas de ponction sternale, le risque hémorragique étant trop grand.

Evolution :

Epistaxis.

Hématémèse de sang rouge et de sang noir.

OBSERVATION N° 8

ROWLAND et VAIZEY (1938)

Une femme de 40 ans.

Signes de début :

Hématémèses et melœnas durant plusieurs années.
Hémorragies cutanées.

Biologie :

Plaquettes : 1.900.000.
Leucocytose avec polynucléose neutrophile et éosinophile.

OBSERVATION N° 9

UOTILA (1938)

Un homme de 62 ans.

Signes de début :

Dyspnée.
Tendance aux saignements.

Signes cliniques :

Pas de splénomégalie.
Artériosclérose.
Tendance à la thrombose.

Signes biologiques :

Plaquettes : 5.000.000.
Leucocytose avec polynucléose et quelques très rares formes immatures.
Médulogramme : très nombreux mégacaryocytes.

OBSERVATION N° 10

AKAZAKI et HAMAGUSHI (1939)

Une femme de 40 ans.

Signes de début :

Tendance aux saignements.

Signes cliniques :

Splénomégalie.

Signes biologiques :

Plaquettes : 2.700.000.
Leucocytose modérée ; quelques formes immatures.
Médulogramme : forte augmentation des mégacaryocytes.

Vérification nécropsique :

Grosse rate.
Tuberculose pulmonaire.

OBSERVATION N° 11

REID (1940)

Une femme de 71 ans.

Signes de début :

Hématémèse.

Thrombose.

Signes cliniques :

Splénomégalie.

Artériosclérose.

Signes biologiques :

Plaquettes : 3.800.000.

Leucocytose ; quelques myélocytes dans le sang circulant.

Temps de saignement : subnormal.

Résistance des capillaires : normale.

Prothrombine : normale.

OBSERVATION N° 12

OWREN (1943)

Une femme de 49 ans.

Antécédents :

Indigestions fréquentes.

Soignée pour ulcus duodéal en 1937.

Signes de début :

Découverte d'une hépto-splénomégalie.

Examen biologique systématique.

Signes cliniques :

Hépatosplénomégalie.

Signes biologiques :

Plaquettes : 1.400.000.

Leucocytose discrète.

Médulogramme : 3.800.000 plaquettes.

Temps de saignement : normal.

Temps de coagulation : normal.

OBSERVATION N° 13

SODERSTROM (1946)

Un homme de 63 ans.

Signes de début :

Epistaxis dramatique.

Signes biologiques :

Plaquettes : 2.200.000.

Leucocytose discrète ; 2 % de myélocytes dans le sang circulant.

Signes radiologiques :

Découverte d'une grosse rate que la simple clinique ne permettait pas d'apprécier.

OBSERVATION N° 14

LEBEL (1947)

Un homme de 57 ans.

Signes biologiques :

GR : 5.600.000 à 7.000.000.

GB : 32.000.

Plaquettes : 1.200.000.

OBSERVATION N° 15

HEMMERLER (1948)

Une femme de 29 ans.

Signes biologiques :

GR : 4.100.000.

GB : 3.000 à 12.000.

Plaquettes : 3.300.000.

OBSERVATION N° 16

J. E. HOLST (1948)

Un homme de 39 ans suivi de 1942 à 1947.

Malade vu une première fois pour paralysie et paresthésie des membres inférieurs.

Ni hépatomégalie, ni splénomégalie.

L'année suivante, le malade revient pour gastro-duodénite, hématurie, mélanose et thrombocythémie.

Biologie :

GR : 3.640.000 et 5.300.000. Hgl : 89 % ; ET : 98 W.

GB : 31.000 et 19.500 ; polynucléose.

Plaquettes : 932.000 et 625.000.

Temps de saignement : 2 m.

Temps de coagulation : 15 m.

Prothrombine : normale.

Evolution :

1945 : nouvelle hématurie.

1947 : asthénie.

épistaxis occasionnelles.

œil droit : perte de la vision dans la partie inférieure du champ visuel.

La rate déborde alors de 1 cm. les fausses côtes. Pas d'hépatomégalie.

Hgl : 95 % ; GR : 5.900.000 ; GB : 19.000 ; Plaquettes : 900.000.

Temps de saignement : 30 sec.

Temps de coagulation : 1 m. 30 sec.

Bonne résistance des capillaires.

Médullogramme : hyperplasie de la série érythroblastique et de la série granuleuse. Très grosse augmentation des mégacaryocytes.

O. MORTENSEN (1948)

Un homme de 64 ans, suivi de 1941 à 1948.

Antécédents :

Diphtérie.

Tendance aux hémorragies :

- à 20 ans, épistaxis.
- à 47 ans, hématomèse sans signes gastriques associés.
- à 56 ans, douleur abdominale avec oppression.
- depuis l'âge de 57 ans, claudication intermittente.
- expectoration fréquemment striée de sang.

Evolution et examens biologiques :

En 1941, ulcère duodénal et polyglobulie (7 et 9 millions de GR.).

En 1943, grosse hémorragie après avulsion dentaire

En 1945, on porte le diagnostic de leucémie myéloïde :

- GR : 2.150.000.
- GB : 27.000, puis 53.000.

avec polynucléose, 97 %.

Médulogramme : très riche en cellules. La série granuleuse représente 80 % des éléments. Les mégacaryocytes sont très nombreux.

En 1946, gingivorragies. Pour la première fois, on note que les plaquettes sont nettement augmentées.

Médulogramme : énormes amas de plaquettes ; série myélocytaire très abondante.

En août 1946, hématomèse et mélœna avec chute des GR. à 2.600.000, puis remonté à 3.300.000 ; leucocytose et polynucléose. Plaquettes : 3 300 000 à 6 000 000. La radiothérapie donne de bons résultats.

En 1947 le malade va bien. Il n'a présenté qu'une petite hémorragie gingivale.

GR : 4 900 000 ; GB 24 000 ; Plaquettes 1 500 000.

Intéressante observation où l'on porte successivement le diagnostic de polycythémie, de leucémie myéloïde et de thrombocytémie essentielle.

OBSERVATION N° 18

J. SPANBERG et L. LETTERGREN (1948)

Une femme de 45 ans, suivie de 1946 à 1947 pour cirrhose hépatique, splénomégalie, thrombocytose et thrombose de la veine iliaque interne gauche.

Antécédents :

1 avortement.

Règles irrégulières dans les dernières années.

Examen clinique :

Quelques petits ganglions dans la région cervicale et au creux axillaire.

Très grosse rate descendant en dessous de l'ombilic, de consistance ferme, de contours réguliers.

Hépatomégalie.

Rein droit palpable bimanuellement.

Biologie :

GR : 4 120 000 ; Hgl : 62 % ; GB : 11 600 ; Plaquettes : 1 600 000 ; VS : 6 û.

PN : 76,5 % ; PE : 2,5 % ; PB : 2 % ; L : 14 % ; M : 5 %.

L'estomac est petit, refoulé par une grosse rate mais ne montre aucune anomalie organique.

Médulogramme : modérément riche en cellules. Nombreux mégacaryocytes accumulés en fin d'étalement. Nombreux amas de très grosses plaquettes.

Ponction de rate : beaucoup de sang. Mégacaryocytes isolés. Quelques normoblastes à différents stades. Rares myélocytes (SODERSTROM).

On décide d'enlever la rate qui comprime l'estomac et de ce fait donne des troubles nutritionnels.

Intervention le 29 novembre 1946 (HULTEN). Rate de 2 Kg facilement extirpable ; surface lisse avec ça et là de petites taches jaunes ; surface de section rouge sombre. Aspect normal de l'estomac.

Histologie : peu de cellules nucléées. Faible réaction myéloïde. Diagnostic : splénomégalie causa incerta.

En décembre 1946 circulation collatérale abdominale et signes de cirrhose hépatique. En février 1947 apparition d'une ascite. Thrombose de la jambe gauche. Le taux des plaquettes est alors à 5 000 000/mm³.

Gingivorragies ; hémorragies génitales ; exitus en avril 1947.

Autopsie :

Cœur légèrement hypertrophié. Veine iliaque interne et fémorale remplies de thrombi. Thromboses multiples.

Découverte d'un cancer gastrique.

OBSERVATION N° 19

JASINSKI (1949)

Une femme de 68 ans.

Signes de début :

Symptomatologie neurologique :

- violentes céphalées.
- Paresthésie et paralysie des membres supérieurs et inférieurs gauches.

Signes biologiques :

- GR : 3 100 000 à 4 200 000.
- GB : 6 400 à 27 000.
- Plaquettes : 1 800 000.

OBSERVATION N° 20

MOOLTEN et COLLABORATEURS (1949)

Une femme de 31 ans.

Hyperthrombocytose à 580 000 éléments au mm³.

Thrombose de la veine splénique ayant nécessité la splénectomie. Les plaquettes ont atteint le taux de 2 800 000. La malade a été suivie très longtemps et ce chiffre n'a jamais accusé de baisse notable. On a vu apparaître alors des gingivorragies chroniques et occasionnellement un purpura.

OBSERVATION N° 21

Pr. Ag. REVOL (1950)

Une femme de 60 ans suivie de 1948 à 1949.

Signes de début :

Epistaxis importante.

Anémie.

Examen clinique :

Double souffle cardiaque, systolique et diastolique, dont l'anorganicité sera prouvé plus tard.

Hépatomégalie.

Splénomégalie.

Hématologie :

GR : 1 780 000 ; GB : 16 800 ; plaquettes : 320 000, en gros amas.

Splénogramme : présence d'énormes amas de plaquettes.

Myélogramme : riche, nombreux amas de plaquettes.

Traitement :

Radiothérapie splénique : ne donne aucun résultat.

Evolution :

En octobre 1948 apparition d'un purpura. On ne trouve alors aucun trouble de la crase sanguine. L'hyperplaquettose est alors à 1 080 000.

Janvier 1949 : la malade meurt brusquement au cours d'une dyspnée intense (thrombose pulmonaire ?).

OBSERVATION N° 22

Pr. Ag. REVOL (1950)

Un homme de 41 ans suivi de septembre 1949 à 1950.

Signes de début :

Anémie progressive.

Achylie.

Splénomégalie.

Biologie :

GR : 2 140 000 ; GB : 6 800 ; plaquettes : 1 480 000, en gros amas.

Myélogramme : mégacaryocytose.

Splénogramme : petite réaction myéloïde, énormes amas de plaquettes.

En accord avec le Professeur CROIZAT on décide une splénectomie. Examen histologique de la rate (Dr. FEROLDI) : discrète sclérose vasculaire.

Evolution :

Alors apparition de gingivorragies.

Les globules rouges tendent à diminuer.

Les globules blancs s'élèvent ; apparition de formes jeunes de la lignée myéloïde et érythroblastose.

Les plaquettes après une ascension à 3 500 000 se stabilisent à 500 000. Les gingivorragies se répètent. Il n'y a pas de troubles de la crase sanguine au laboratoire. Mort quelques mois plus tard.

OBSERVATION N° 23 (1)

A. J. QUICK (1951)

Une femme de 60 ans, présentant de vastes ecchymoses et une hémarthrose du genou.

La rate est très augmentée de volume. Les plaquettes sont à 2 000 000. Pas de médullogramme.

Traitement :

Radiothérapie splénique.

(1) Ces renseignements nous ont été communiqués par le Dr. IZARN qui a vu la malade au cours d'un séjour aux ETATS-UNIS. Nous le remercions.

OBSERVATION N° 24

H. FANGER, L. J. CELLA et H. LITCHMAN (1954) (cas 2)

Un homme de 37 ans étudié en 1948.

Antécédents :

Quelques céphalées avec saignements faciles.

Petites ecchymoses.

DECOUVERTE au cours d'un examen systématique d'une très forte augmentation du nombre des plaquettes : 10 000 000 à 14 000 000.

Examen clinique :

Négatif.

A la radioscopie, découverte d'une splénomégalie.

Biologie :

GR : 4 000 000 ; GB : 9 000 ; FS : normale ; plaquettes : 10 000 000 à 15 000 000.

Temps de saignement : normal.

Temps de coagulation : normal.

Rétraction du caillot : normale.

Médullogramme : hyperplasie mégacariocytaire.

EVOLUTION : En 1952, aucun changement ; l'état général est excellent.



Fig. 2 Amas de plaquettes spléniques avec quelques
noyaux mégacaryocytaires altérés
(x 170) (observation n° 21)

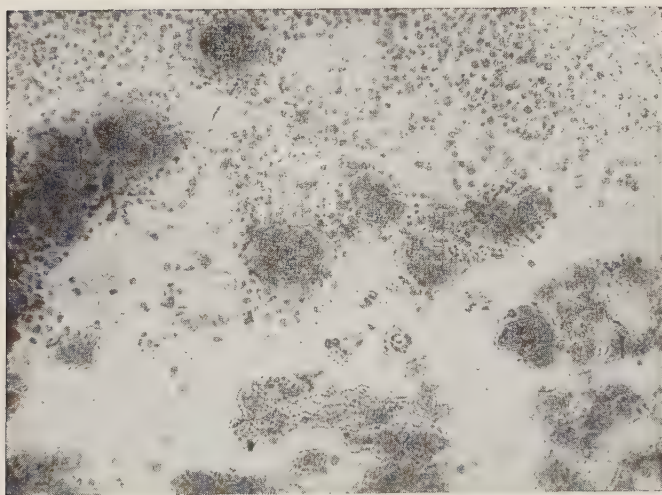


Fig. 3 Mégacaryocytes et amas de plaquettes indé-
pendants les uns des autres dans la moelle
(x 140) (observation n° 21)

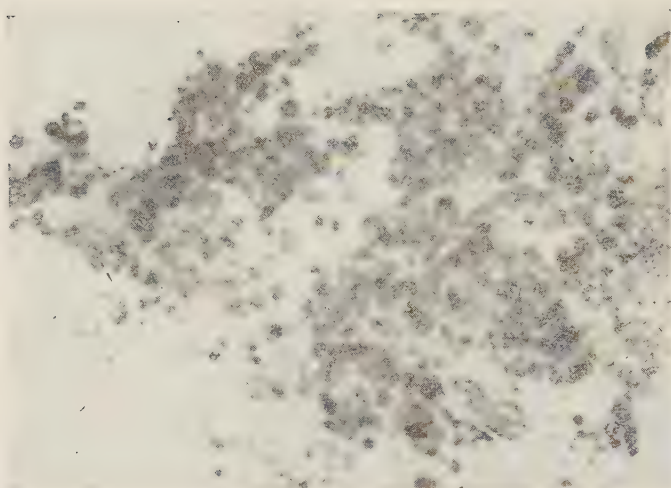


Fig. 4 Amas de plaquettes spléniques arrondies,
peu agglutinées, inégales
(x 1500) (observation n° 22)

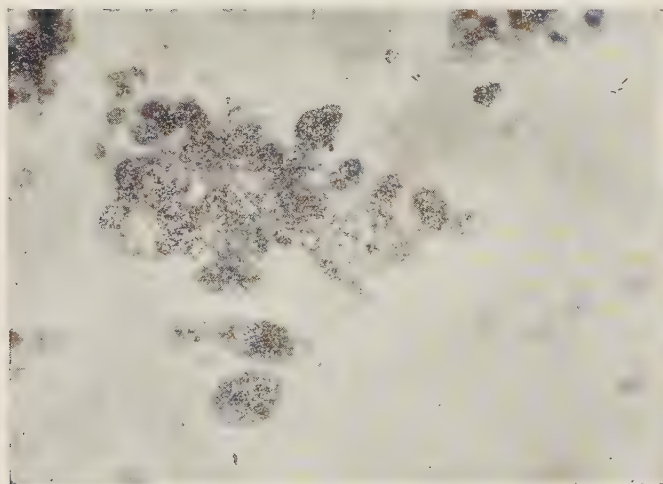


Fig. 5 Grosses plaquettes arrondies, en amas,
mais peu agglutinées, après splénectomie
(x 1800) (observation n° 22)

OBSERVATION N° 25

H. FANGER, L. J. CELLA et H. LITCHMANN (1954) (cas 3)

Un homme de 67 ans, hospitalisé pour claudication intermittente due à une artérite oblitérante des extrémités compliquée de thrombose.

Examen clinique :

Cœur hypertrophié.

Pouls périphériques non perçus aux membres inférieurs.

Gros orteil droit bleu et tendu.

Pas de splénomégalie.

Biologie :

GR : 4 200 000 ; GB : 5 200 ; Hlg : 9,5 pour 100 cm³ ; FS : normale ; plaquettes : 1 470 000.

Prothrombine : 90 %.

Rétraction du caillot : normale.

Evolution :

Apparition brutale d'un coma s'accompagnant d'hypotension, de vomissements, de diarrhée.

Apparition brutale de grandes plages ecchymotiques.

Exitus.

Autopsie :

Limitée au thorax et à l'abdomen. Mort par insuffisance surrénalienne aiguë. Infarctissement surrénalien droit secondaire à la thrombose veineuse. Surrénale gauche atrophiée.

Lésions médullaires : augmentation des mégacaryoblastes et des mégacaryocytes à tous les stades de maturation.

OBSERVATION N° 26

R. M. HARDISTY et H. H. WOOLF (1955) (cas 2)

Un homme de 46 ans admis pour épistaxis importante en 1950.

Antécédents :

Depuis 6 ans, épistaxis à répétition.

En 1950, après une extraction dentaire, hémorragie importante qui a duré 36 heures.

Examen :

Le foie est tout juste palpable.

La rate n'est pas perçue.

Quelques ulcérations ischémiques du petit orteil droit mais on perçoit les pulsations artérielles aux deux pieds.

Biologie :

Il existe un certain degré d'anémie : 8,2 gr d'Hlg pour 100 ml de sang.

Plaquettes : 1 350 000.

GB : 30 000. FS : normale.

Médullogramme : hyperplasie de la série rouge et de la série blanche.

Augmentation du nombre des mégacaryocytes. Plaquettes très nombreuses.

Evolution :

De 1950 à 1953 les incidents hémorragiques persistent.

En 1953 intervention pour ulcère duodénal ancien. Dans les suites opératoires on note des épistaxis importantes et une hématoméose sévère.

Biologie :

De 1950 à 1954 les plaquettes se sont maintenues au taux de 1 000 000. Elles sont de morphologie normale avec toutefois de nombreuses formes géantes.

Temps de saignement : normal.

Les GB oscillent entre 9 000 et 30 000.

Les GR ne sont jamais très élevés en raison des épisodes hémorragiques fréquents.

La rate est atrophique.

La ponction biopsique du foie est normale.

OBSERVATION N° 27

R. M. HARDISTY et H. H. WOOLF (1955) (cas 5)

Une femme de 73 ans observée d'octobre 1951 à Janvier 1955.

Antécédents :

1944 : une hémoptisie inexpliquée.

Depuis de nombreuses années une tendance aux saignements faciles et aux gingivorragies.

Après Juillet 1952 la malade a présenté :

Des épistaxis fréquents.

2 hémoptisies.

1 petite hématoméose.

1 mélæna.

Examen clinique :

Ne révèle absolument rien d'anormal.

Biologie :

Plaquettes : 1 450 000 et 2 580 000/mm³.

Cellules blanches : chiffre normal.

Cellules rouges : anémie persistante.

Temps de saignement : allongé au cours de la première hospitalisation puis normal par la suite.

Myélogramme : richesse cellulaire normale. Très nombreux mégacaryocytes avec prédominance des formes plaquetto-gènes. Légère déviation vers la gauche dans la série granuleuse et la série érythrocytaire.

Evolution :

Mort subite en janvier 1955.

Cause de la mort : volumineux embol pulmonaire.

Rate : pèse 350 gr. ; gorgée de sang ; atrophie des corpuscules de Malpighi ; nombreux foyers d'érythropoïèse.

Fémur : bourré de moëlle rouge montrant une hyperplasie généralisée avec augmentation prédominante des cellules de la lignée mégacaryocytaires et de la lignée lymphoïde.

Tractus digestif : aucune lésion pouvant expliquer l'hématoméose ou le mélæna.

J. C. WOODROW - S. COPE (1955)

Une femme de 54 ans suivie de 1952 à novembre 1954.

Fatigue ; pertes des forces ; épistaxis périodiques ; céphalées frontales avec paroxysme à type de migraine ; petite dyspnée d'effort ; œdème des chevilles.

Pendant ce temps ecchymoses contusiformes périodiques du thorax et des membres, petites hémorragies vaginales alors que la malade n'avait plus eu de pertes de ce genre depuis deux ans.

Examen :

Quand WOODROW vit la malade pour la première fois l'aspect général était bon.

Foie et rate tout juste palpables.

Anémie clinique.

Glossite.

T. A. : 19/11,5.

Pas de lésions cutanées à cette époque.

Biologie :

GR : 4 900 000 ; Hgl : 58 % ; anisocytose et poikilocytose.

GB : 10 800.

Bulbe duodénal irrité ; pas d'ulcère ; pas d'hémorragies intestinales occultes. L'examen de la muqueuse nasale ne décèle aucune cause de saignement.

Traitement :

Fer + stilbœstrol étant donné l'apparition post-ménopausique de ces symptômes. Aucune amélioration.

Un nouvel examen de sang montre un taux de plaquettes très élevé : 2 400 000 et un état polycythémique.

Facies pléthorique, lésions hémorragiques persistantes sur les membres supérieurs et les membres inférieurs. Pas d'augmentation du volume de la rate ; son pôle inférieur est perçu comme précédemment à deux travers de doigts du rebord costal.

Ponction sternale (23 Août 1952) : moelle riche ; mégacaryocytes nombreux, à noyau anormaux. Il a été vu mégacaryoblaste. Dans la série granuleuse : augmentation des promyélocytes. Erythropoïèse normoblastique avec nombreux normoblaste.

GR/5 100 000.

GB : 9 500.

Plaquettes : 1 208 000.

Temps de saignement : 2 mn.

Temps de coagulation : 3 mn.

Septembre 1952 : 4 milli-curies de radio-phosphore par voie intra-veineuse. Chute rapide des plaquettes qui atteignent un taux normal en six semaines.

Nette amélioration des ecchymoses qui n'apparaissent plus que rarement et seulement aux membres inférieurs.

La rate et le foie sont maintenant de volume normal.

Six mois après radio-phosphore :

Hgl : 103 % ;

GB : 11 000 ;

Plaquettes : 466 000.

Temps de saignement : 1 mn.

Quelques petites hémorragies cutanées.

Temps de coagulation : 4 mn.

Mai 1953 : 4 milli-curies de P 32.
14-Décembre-1953 : ponction sternale normale.
18-Mars-1954 : 5,1 milli-curies de P 32.
Novembre 1954 : la malade va bien.
GR : 4 210 000. Hlg : 96 %.
Plaquettes : 280 000/mm³.

OBSERVATION N° 29

CAROLI - PARAF - ETEVE (1956)

Une malade de 50 ans suivie de 1953 à 1957.
En 1953 : amaurose subite et transitoire.
En mai 1955 : hémorragie digestive abondante.

Examen clinique :

Hépatomégalie.
Splénomégalie.

Splénoportographie :

Phlébite de la veine porte.

Biologie :

GR : 5 140 000.
GB : 10 000.
Plaquettes : 1 140 000.
Ponction biopsique de foie : sinus dilatés. Hyperplasie mégacaryocytaire.

Traitement :

P 32.
Très bon résultat.
Petite rechute en 1957 ; très sensible d'ailleurs à une nouvelle dose de radio-phosphore.

OBSERVATION N° 30

O. ARLOTTI et G. BALLERINI (1957)

Un homme de 66 ans.

Antécédents :

Malaria à 12 ans.
Tuberculose pulmonaire et pleurite à 28 ans.

Signes de début :

Violentes douleurs dans l'hypocondre gauche : infarctus splénique.

Examen clinique :

Hépatomégalie (deux doigts sous les fausses côtes).
Splénomégalie : pôle inférieur de la rate au niveau de l'ombilic.

T. A. : 21/14,5.

Biologie :

Hyperplaquettose confirmée par des examens successifs.
Médullogramme : série leucocytaire et érythroblastique : normales. Hyperplasie mégacaryocytaire à tous les stades de maturation avec formes mitotiques.

BOUSSER et BENHAMOU (1957)

Femme de 53 ans suivie de 1953 à 1956 pour épistaxis, gingivorragies, ecchymoses.

Antécédents :

Hématome pariétal après appendicectomie.

Examen clinique :

Petite splénomégalie.

Biologie :

GR : 6 200 000 ; GB : 17 000 ; PN : 80 ; PE 5 ; PB : 1 ; L : 9 ; M : 4 ; MmN : 1.

Plaquettes : 2 600 000/mm³. Nombreux amas de mégathrombocytes.

Médullogramme : hyperplasie erythroblastique ; lignée granuleuse : normale. Mégacaryocytes nombreux : 1 % des éléments nucléés.

Temps de saignement : 7 m.

Temps de coagulation : 8 m. 30 sec.

Résistance capillaire diminuée.

Rétraction du caillot : normale, mais caillot fragile.

Prothrombine : 55 %.

Consommation de la prothrombine : normale.

Test à l'héparine :	malade	témoin
0,3U	3 mn 15 sec	3 mn 15 sec
0,7U	5 mn 15 sec	5 mn 15 sec
1 U	7 mn 30 sec	9 mn 30 sec

Fibrinogène : 275 mgr/1.

Test de BIGGS (sans ramener le taux des plaquettes à la normale) : subnormal.

Evolution :

Malade très bien contrôlée par le P 32.

OBSERVATION N° 32

GOUDEMANT et HUTIN (1957)

Un homme de 55 ans présente depuis l'âge de 38 ans une longue histoire de troubles hémorragiques :

- hémorragies importantes après avulsions dentaires.
- hémorragie grave incoercible suivant l'ablation d'une phalange.
- épisodes successifs de méloëna dont un bilan radiologique et endoscopique minutieux du tractus digestif ne permettent d'identifier la cause.
- Hémorragie méningée transitoire.
- Volumineux hématome de la cuisse gauche entraînant par la suite une impotence fonctionnelle.
- Gingivorragies, épistaxis.
- Priapisme persistant.

Examen clinique :

Négatif.

Biologie :

GR oscillent entre 3 et 5 millions.

GB se maintiennent autour de 15 000 avec une polynucléose neutrophile.

Les plaquettes varient entre 1 et 3 000 000 au mm³.

Myélogramme : normal. Les mégacaryocytes constituent 0,95 % des éléments cellulaires nucléés.

Temps de saignement : 8 mn.

Résistance capillaire normale.

Temps de coagulation : 10 mn.

Rétraction du caillot : normale mais caillot fragile.

Pas de fibrinolyse à la 48^e heure.

OBSERVATION N° 33

P. KISSEL, G. FAIVRE, B. CRAUS, G. DEBRY,

J. SCHMITT et E. REMIGNY (1957)

Malade de 43 ans, une femme suivie de 1956 à 1957.

Motif d'hospitalisation :

Embolie pulmonaire.

Puis apparition de manifestations thrombo-emboliques pulmonaire et cérébrale concomitantes.

Antécédents :

Splénectomie en avril 1956 pour grosse rate : thrombose étendue du pédicule splénique. Examen anatomo-pathologique : infarctus quasi total du parenchyme splénique.

Dix jours après l'intervention : embolie pulmonaire. Cinq mois plus tard : épisode passager de parésie du membre supérieur droit avec maladresse des gestes et diminution de la force musculaire.

Biologie :

Nov. 1956. GR : 4 400 000 ; GB : 9 000. Polynucléose neutrophile ;

Plaquettes : 1 200 000/mm³.

Myélogramme : mégacaryocytes nombreux ; plaquettes très nombreuses, agglutinées en masse.

En décembre les plaquettes ont encore augmenté à 2 200 000/mm³.

Traitements :

Sédatifs, analeptiques respiratoires, anticoagulants qui restent sans action sur le taux des plaquettes.

Prise unique de 5,4 milli-curies de P 32.

Cinq jours après l'absorption du P 32 le taux des plaquettes est tombé à 620 000, trois mois plus tard leur chiffre est normal : 330 000/mm³.

Il est regrettable que les plaquettes n'aient pas été numérées avant la splénectomie. Cette intervention a évidemment été nécessitée par une thrombose du pédicule splénique que l'on pourrait bien attribuer à une hyperplaquetose primitive mais nous n'avons aucune preuve formelle.

OBSERVATION N° 34

S. THIEFFRY, S. BUHOT et J. AICARDI (1957)

Un enfant de douze ans suivi de 1954 à 1956.

Pas d'ANTECEDENT PATHOLOGIQUE.

Signes de début :

Douleurs lombaires mal localisées à début brusque, suivies de mictions douloureuses avec brûlures.

Violentes céphalées sus orbitaires bilatérales associées soit à une hémianopsie latérale homonyme gauche transitoire soit à des paresthésies de la face et du membre supérieur droit.

Examen clinique :

Pauvre ; très légère raideur méningée.

La pression du sternum est douloureuse.

Biologie :

GR : 5 110 000 ; Hgl : 107 % ; GB : 16 400 ; polynucléose neutrophile.

Plaquettes : 4 000 000/mm³.

Médulogramme (Dr BUHOT) : série érythrocytaire et myélocytaire normalement représentées. Très nombreux mégacaryocytes, hypersegmentés. Plaquettes très nombreuses, agglutinées autour des mégacaryocytes.

Temps de saignement supérieur à 20 mn.

Résistance globulaire : normale.

Temps de coagulation : 10 mn.

Prothrombine : 80 %.

Rétraction du caillot : bonne mais caillot fragile.

Fibrinogène : 3 gr/l.

Test de tolérance à l'héparine : hypercoagulabilité.

Consommation de la prothrombine : supérieure à 1 mn.

Fonction thromboplastique (test de BIGGS) : normale.

Traitement :

P 32.

Evolution :

Les laquettes se maintiennent au taux de 400 000/mm³.

Les accidents neurologiques s'espacent.

OBSERVATION N° 35

L. R. WASSERMAN, L. VROMAN et G. GELIN (1958) (cas N° 1)

Une femme de 69 ans.

Depuis quatre ans :

- Hémorragies cutanées.

- Hémorragies digestives sans ulcère gastrique ou duodénal.

Biologie :

Troubles dissociés et variables de la crase sanguine.

Hyperplaquettose : 2 000 000/mm³.

Clinique :

Splénomégalie.

Evolution :

Mort subite par hémorragie cérébrale droite.

Autopsie :

Etat hémorragique des viscères mais pas d'ulcération gastro-duodénales.

Thrombi mégacaryocytaires dans les capillaires pulmonaires.

Moelle osseuse : bourrée de mégacaryocytes.

OBSERVATION N° 36

L. R. WASSERMAN, L. VROMAN et G. GELIN (1958) (cas N° 2)

Une femme de 36 ans ayant présenté :
Une grosse hémorragie après avulsion dentaire.
Des hémorragies buccales.
Une hémorragie péritonéale.
Elle est suivie de 1955 à 1958.

Examen clinique :

Pâleur anémique.
Hypertrophie cardiaque avec souffle systolique de la pointe et de la base.

Foie débordant de 2 travers le rebord costal.

Discrète splénomégalie.

Biologie :

Anémie.

Hyperleucocytose : 15 000 à 20 000 éléments.

Hyperplaquettose : entre 1 000 000 et 5 000 000/mm³.

Médullogramme : « pullulation » des mégacaryocytes. Série érythroblastique pauvre. Série granuleuse discrètement hypertrophiée.

Signe du lacet : négatif.

Temps de saignement : 4 mn.

Rétraction normale du caillot : normale.

Pas de fibrinolyse à la 24^e heure.

Consommation de la prothrombine (OWREN) : inférieure à 5 %.

Fibrinogène : 215 mgr.

Evolution :

Le 18 mars 1958 : la malade va bien.

OBSERVATION N° 37

L. R. WASSERMAN, L. VROMAN et G. GELIN (1958) (cas N° 3)

Une femme de 46 ans, suivie de 1956 à 1958 pour quelques hémorragies sans gravité et une tendance aux ecchymoses.

Examen :

Discrète splénomégalie.

Biologie :

GR : 5 130 000 ; Hgl : 13,5 gr/100 cc de sang.

GB : 18 300 avec 65 % de PN.

Plaquettes : 800 000/mm³.

Médullogramme : normal.

Signe du lacet : négatif.

Temps de saignement : 4 mn.

Rétraction du caillot : normale.

Prothrombine (QUICK) : 100 %.

Fibrinogène : 406 mgr.

Traitement :

P 32.

Evolution :

En avril 1958 la malade va bien ; la rate n'est plus palpable. Par contre les plaquettes ont remonté : on donne de nouveau du radio-phosphore.

ETIOLOGIE

En raison de l'isolement récent des thrombocytémies essentielles, et de leur relative rareté, il est bien évident que l'on ne saurait prétendre, à l'heure actuelle, résoudre d'une manière définitive le problème étiologique. Nous allons envisager successivement, en utilisant les observations que nous avons recueillies dans la littérature, l'incidence possible de certains facteurs comme : le sexe, l'âge, la race, l'habitat, la profession. Nous tenons à préciser dès maintenant que nous avons volontairement laissé de côté certaines observations où l'augmentation du nombre des plaquettes n'est qu'un épiphénomène ne modifiant pratiquement pas le tableau clinique de la maladie. Dans toutes les observations que nous avons réunies la thrombocytémie paraît constituer, soit le trouble hématologique principal ou même exclusif, soit un élément très important associé, au moins à part égale, à une autre perturbation hématologique et intervenant sur l'allure clinique de la maladie.

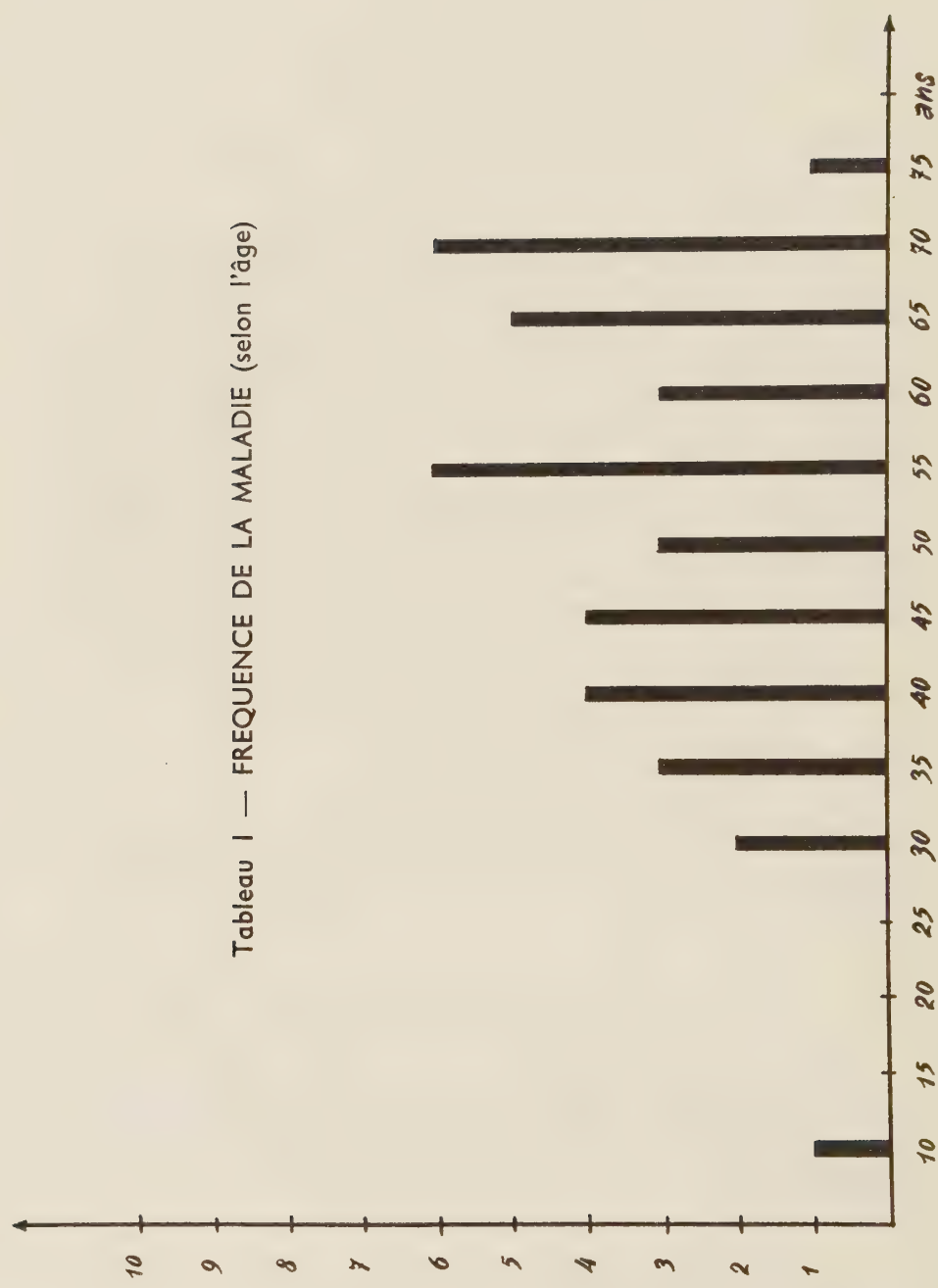
On ne retrouve aucune incidence possible dépendant de la race, de l'habitat ou de la profession.

SELON LE SEXE, la maladie semble un peu plus fréquente chez la femme que chez l'homme puisque parmi les 37 observations recueillies nous notons 25 femmes et 12 hommes seulement.

I. — FREQUENCE DE LA MALADIE : SELON L'AGE

Si nous envisageons l'AGE, nous voyons qu'on été atteints de thrombocytémie hémorragique essentielle un vieillard de 75 ans et un enfant de 12 ans. Ce sont là des âges extrêmes exceptionnels et cette maladie s'observe bien plus fréquemment entre 45 et 70 ans.

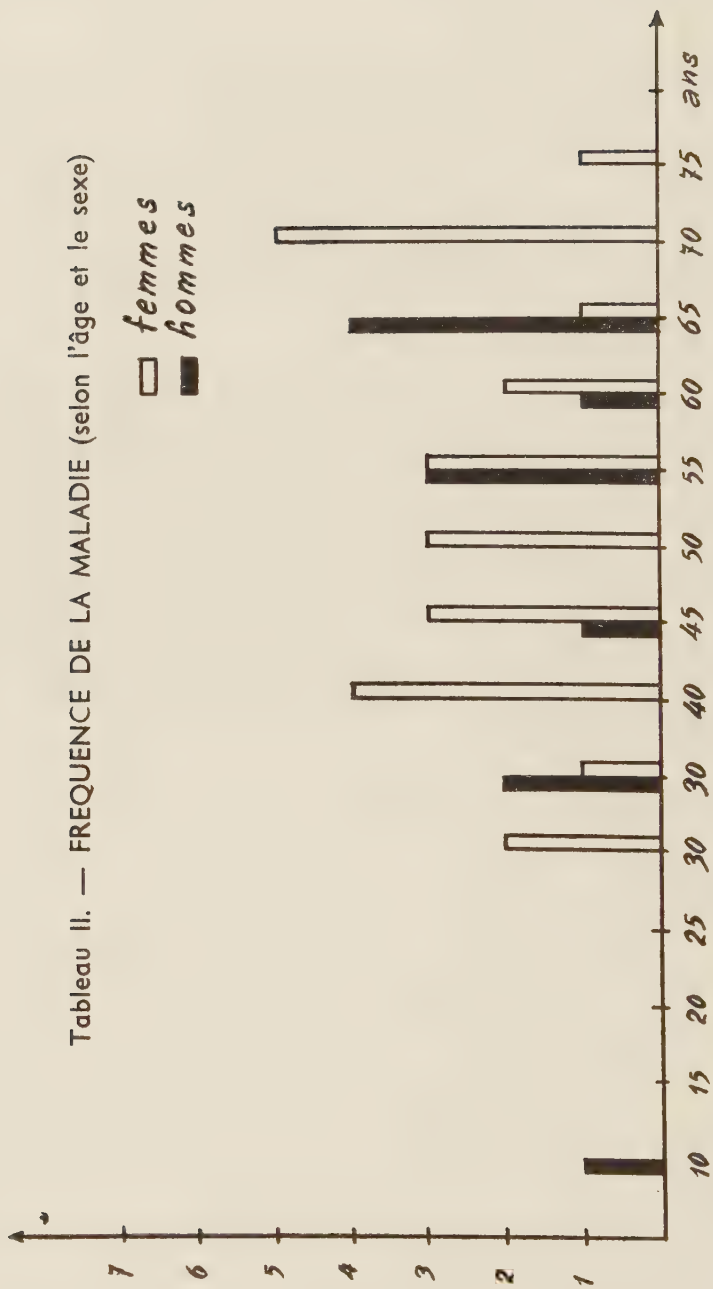
Tableau I — FREQUENCE DE LA MALADIE (selon l'âge)



II. -- FREQUENCE DE LA MALADIE SELON L'AGE ET LE SEXE.

Il conviendrait d'envisager aussi l'ASSOCIATION DU SYNDROME THROMBOCYTEMIE AVEC CERTAINS FACTEURS PATHOLOGIQUES PARTICULIERS. On constate fréquemment l'association d'une hypertension et d'une artériosclérose que MORTENSEN considère comme un élément important de ce syndrome. En fait, étant donné la grande fréquence des troubles d'altération vasculaires type athéromateux et la grande rareté des syndromes thrombocytemiques essentiels on se demande s'il ne s'agit pas là d'une simple coïncidence liée à l'âge de la plupart des malades.

Il est intéressant de rappeler ici l'observation publiée en 1948 par MORTENSEN et où successivement l'auteur a porté le diagnostic de polycythémie puis celui de leucémie myéloïde et enfin celui de thrombocytemie essentielle. Evidemment ces trois diagnostics ont chaque fois été étayés sur des bases cliniques et hématologiques. Ne s'agirait-il pas alors de trois aspects différents d'un même processus myéloprolifératif et, comme ce dernier a tendance à toucher simultanément ou successivement les trois lignées, granuleuse, érythrocytaire et thrombocytaire on voit apparaître déjà la notion de myélose (panmyélose) et on tend à rapprocher la thrombocytemie plutôt de la myélose aleucémique que de la leucémie myéloïde à potentialité purement granuleuse.



ETUDE CLINIQUE

1) *LES SIGNES FONCTIONNELS* qui amènent à consulter sont le plus souvent les hémorragies, plus rarement les thromboses, parfois la simple constatation d'une splénomégalie.

L'affection se manifeste en effet dans 70 % des cas par une *tendance aux ecchymoses dont le traumatisme déclenchant est minime* et reste souvent ignoré du patient. Ces ecchymoses peuvent être minimes et répétées ; ce sont les « bleus faciles » de loin les plus fréquemment rencontrés. Dans certains cas, on voit se constituer de très volumineux hématomes sous cutanés. La malade observée au centre hospitalier de SAINT-ETIENNE dans le service du Dr B. MULLER a présenté spontanément un volumineux hématome du creux poplité et de la cuisse gauche ; la malade observée par le Pr CAZAL avait une vaste ecchymose de la fesse gauche ; la malade du Pr Agrégé REVOL avait un gros hématome du grand droit ; le malade de GOUEMAND et HUTIN a présenté spontanément un volumineux hématome de la cuisse gauche qui a entraîné par la suite une impotence fonctionnelle. En bref : la tendance aux ecchymoses minimes se retrouve pratiquement chez tous les malades mais les hématomes importants ne se rencontrent que 8 fois sur 37 (observations n° 1-2-3-7-23-25-28-31-32).

Les hémorragies sont un signe également fréquent de la maladie. On les voit dans 50 % des cas. Ce sont en général des hémorragies muqueuses : épistaxis à répétition, gingivorragies (obs. n° 1-3-4-5-6-7-13-16-17-18-21-22-26-27-28-32) ou hémorragies notables accompagnant une banale avulsion dentaire ou une intervention de petite chirurgie, telle que l'amputation d'une phalange chez le malade de GOUEMAND et HUTIN (obs. n° 2-6-17-32-36). Ces derniers faits montrent que les hémorragies, le plus souvent essentielles, peuvent aussi être provoquées.

Les hémorragies digestives : hématémèses eu melœna, se voient plus rarement ; dans un tiers des cas environ (obs. n° 2-8-11-16-17-26-27-29-32-35). Il faut noter leur gravité particulière en raison de leur importance et du danger qu'elles font courir au malade.

Les hémoptysies sont encore plus rares (obs. n° 5-27) et peuvent traduire un infarctus. Quant aux *hémorragies urolo-*

giques et génitales elles constituent l'exception. Parfois même le syndrome hémorragique fait complètement défaut (obs. n° 22-34)

La maladie peut encore être révélée aussi par des *céphalées* à type de migraine, des *paresthésies passagères* de siège variable (membres supérieurs, membres inférieurs, face). Des épisodes passagers d'impotence fonctionnelle ont été décrits et parfois la scène clinique se limite à quelques douleurs lombaires. Ces formes d'allure neurologique sont plus rares (obs. n° 16-19-24-28-29-32-33-34-35).

Les thromboses ne se rencontrent que dans 27 % des cas. mais elles sont responsables de la majorité des décès. Elles peuvent être de siège variable mais elles occupent souvent les gros vaisseaux intéressant des viscères importants. Nous citerons ici les observations n° 18 (thrombose de la veine iliaque interne), n° 20 (thrombose de la veine splénique ayant nécessité une splénectomie), n° 29 (phlébite de la veine porte), n° 25 (infarctissement surrénalien dû à la thrombose), n° 33 (thrombose du pédicule splénique, infarctissement quasi total de la rate), n° 37 (embolie pulmonaire).

Mais la thrombose n'est pas toujours manifestée cliniquement et il est des cas où elle est une découverte d'autopsie ; il s'agit alors de thrombose pulmonaire, de pyléphlébite. Dans notre observation n° 5 on a découvert à l'autopsie d'énormes thrombi intra-cardiaques, adhérents à la tricuspide et d'apparence ancienne.

Il faut aussi noter que certains cas de mort subite, qui n'ont pas été vérifiés peuvent faire suspecter à bon droit une thrombose pulmonaire massive. (Obser. n° 21 : décès au cours d'une crise de dyspnée intense, REVOL).

Certains melœnas que n'explique aucune lésion du tube digestif pourrait bien être imputables à un infarctus mésentérique et certaines hémoptysies sans lésions tuberculeuses pourraient bien être révélatrices d'un infarctus pulmonaire. On peut même se demander si les hématomes et les hémorragies périphériques un peu paradoxales dans une hyperplaquettose sans troubles objectifs d'hémostase, ne sont pas liés eux-mêmes à des thromboses, par un mécanisme analogue à celui des infarctus.

Il est possible que ces thromboses soient d'ailleurs facilitées par un terrain athéromateux et un certain degré de polyglobulie rendant le sang plus visqueux. De toutes façons ces thromboses jouent un rôle important dans la maladie ; elles sont susceptibles d'activer l'évolution et peuvent revêtir un pronostic fatal. Cette tendance à la thrombose permet de rapprocher la thrombocytemie essentielle de la maladie de VAQUEZ et à un moindre degré de la leucémie myéloïde et des autres processus hémato-logiques malins où les phénomènes thrombotiques tout en étant

classiques sont certainement beaucoup moins fréquents et n'ont pas la même importance dans l'évolution générale de la maladie.

2) *LES SIGNES D'EXAMENS* sont essentiellement la splénomégalie et l'hépatomégalie.

La splénomégalie est un signe fidèle et presque constant ; il ne manque, et encore de façon discutable ou passagère, que dans 5 observations (n° 6-16-25-26-27) ; la rate était même atrophique dans l'observation n° 6 ; dans la majorité des cas elle déborde toujours au moins de deux à trois travers de doigts le rebord costal et très souvent elle est énorme atteignant ou dépassant l'ombilic.

L'hépatomégalie est moins franche et moins constante mais cependant habituelle. On la retrouve dans les observations n° 1-3-4-5-6-7-13-16-17-18-21-22-26-27-28-32).

Les douleurs osseuses sont excessivement rares (obs. n° 34).

On ne signale jamais d'*adénopathies*. L'anémie peut constituer un signe révélateur en attirant l'attention sur une affection sanguine. Elle est souvent consécutive à une hémorragie mais elle peut être d'allure essentielle (obs. n° 21-22).

UOTILA et REVOL ont signalé l'existence possible d'une *achylie gastrique*.

ETUDE BIOLOGIQUE

Le fait essentiel est par définition l'*hyperplaquettose* et il est nécessaire d'insister sur l'augmentation constante du chiffre des plaquettes.

Ces éléments sont difficiles à numérer, ils sont petits et ils s'agglutinent facilement. De plus ils sont soumis à des variations physiologiques importantes. Durant la nuit, durant le jour, leur taux est différent. Ils augmentent en cas d'exposition au froid et également au cours des exercices physiques. Ils diminuent au premier jour des règles et après l'ovulation c'est-à-dire au milieu du cycle menstruel. Il est donc intéressant d'interpréter un chiffre plaquettaire en fonction de ces données et il ne faut pas confondre une « thrombocytémie » qui est toujours une augmentation forte (au dessus de 1 000 000) et constante des plaquettes, avec une « thrombocytose » qui n'est qu'une augmentation passagère et transitoire du chiffre plaquettaire et que l'on peut voir après une splénectomie, dans la tuberculose, au cours de la réparation d'une fracture, à la période de rémission des anémies.

Donc le chiffre de 1 000 000 au m^3 est courant et souvent largement dépassé. UOTILA (obs. 9) a observé un cas où l'hyperplaquettose était à 5 000 000, MORTENSEN publie le chiffre de 6 000 000 ; quant à FANGER, CELLA et LITCHMANN (obs. 17), ils battent tous les records en découvrant au cours d'un examen systématique ainsi que nous l'avons déjà signalé un taux de plaquettes de 12 000 000 et en observant durant quatre ans que leur malade oscille entre 10 et 15 millions de plaquettes et ceci sans présenter de signes cliniques particuliers.

Le chiffre plaquettaire peut varier quelque peu d'un moment à l'autre ; il n'est pas rare de le voir baisser assez considérablement au cours des épisodes hémorragiques.

Examinées sur lames, ces plaquettes se trouvent en *amas volumineux* situés en queue d'épingle. Elles sont pratiquement toujours d'assez grande taille. Leur contour est flou, mal délimité. Le granulomère est important, bien coloré et occupe de façon diffuse toute l'étendue de l'élément. Cet aspect spécial (fig...) doit être retenue et se rapproche de celui observé dans maints leucémies myéloïdes avec hyperplaquettose.

LEMAIRE, DEBRAY et Mme COMBRISSE-LEBOLLOCH

ont demandé au Docteur BESSIS de faire au microscope électronique l'étude des plaquettes d'une malade présentant une thrombocytemie associée à une anémie. Les auteurs estiment qu'il est trop tôt pour tirer des conclusions d'un tel examen. On peut seulement confirmer l'anisocytose plaquettaire considérable avec la présence de mégathrombocytes atteignant 12 v

Le chiffre des globules rouges est souvent proche de la normale. Dans 50 % des cas ils sont au dessus de 5 000 000 et dans 20 % des cas seulement au dessus de 6 000 000 ; nous reviendrons d'ailleurs sur cette polyglobulie associée, très importante sur le plan doctrinal.

On peut voir des chiffres de globules rouges très bas, en principe au cours des épisodes hémorragiques, mais dans quelques observations (obs. 22 par ex.) l'importance de l'anémie n'est pas expliquée par des hémorragies minimales ou même absentes. On peut signaler aussi la présence de quelques érythroblastes.

L'étude des globules blancs montre une leucocytose oscillant en général entre 15 000 et 20 000 éléments. MORTENSEN a publié le chiffre de 55 000 GB.

La polynucléose est la règle et il n'est pas rare de voir quelques cellules plus jeunes de la série granuleuse, s'il ne s'agit que de métamyélocytes neutrophiles, c'est un fait sans grande valeur que l'on constate de manière tout à fait banale au cours des polynucléoses ; s'il s'agit de myélocytes ou de formes plus jeunes leur valeur et leur signification sont beaucoup plus grandes.

Le frottis de moëlle est toujours très riche en éléments nucléés. Il montre une discrète hyperplasie érythroblastique et myéloïde. Mais ce qui domine surtout c'est en général une hypermégacaryocytose et de toutes façons une hyperplaquettose. L'hyperplasie thrombocytaire médullaire est l'élément le plus caractéristique de cette affection. Les mégaryocytes peuvent constituer jusqu'à 5 % des éléments nucléés de la moëlle. Ils sont d'aspect normal dans l'immense majorité des cas.

Le splénoigramme est plus rarement pratiqué. Il peut nous montrer d'énormes amas plaquettaires (REVOL), des mégacaryocytes et une très discrète réaction myéloïde. Dont la signification est importante.

Le foie ne semble participer qu'accessoirement au processus thrombocytemique ainsi qu'en témoignent les ponctions biopsiques de foie faites dans quelques cas.

L'étude de la crase sanguine est bien décevante. Elle varie dans le temps et donne souvent chez le même malade des résultats différents.

Les temps de saignement et de coagulation sont normaux. Le teste à l'héparine montre une légère hypercoagulabilité.

La rétraction du caillot est bonne mais ce dernier semble plus fragile que normalement et montre une tendance à l'émiettement. La consommation de la prothrombine est normale.

La thromboplastinoformation plaquettaire donne des résultats trop inconstants pour faciliter l'établissement du diagnostic.

L'examen thrombodynamographique du sang ou du plasma de sédimentation de malades ayant une hyperplaquettose peut montrer une image thrombélastographique dite en « goulot ». C'est un étranglement curviligne plus ou moins précoce des deux branches courbes et qui est interprété comme la traduction d'un arrachement partiel, brusque et anticipé des fibres du caillot (MARCHAL) prédisposant aux hémorragies et aux thromboses.

Cette image en « goulot » ne peut s'observer que si le chiffre plaquettaire est au dessus du chiffre normal. Melle PROST, dans sa thèse inaugurale, considère que le « goulot » apparaît pour un chiffre plaquettaire de 600.000/mm³ et il serait d'autant plus précoce que ce chiffre serait plus élevé.

Cette image en « goulot » serait bien sous la dépendance des plaquettes puisqu'elle disparaît lorsqu'on appauvrit le plasma en plaquettes et qu'elle apparaît lorsqu'un plasma normal est enrichi par des solutions de plaquettes fraîches.

THROMBÉLASTOGRAMME DE LEUCÉMIE MYÉLOÏDE

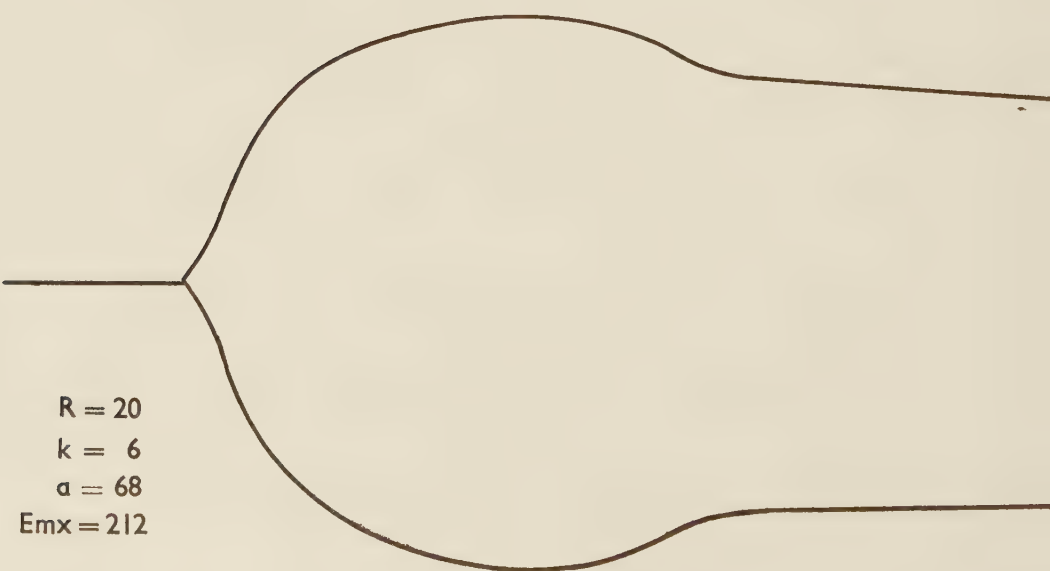
image en "Goulot de bouteille"

R = 20

k = 6

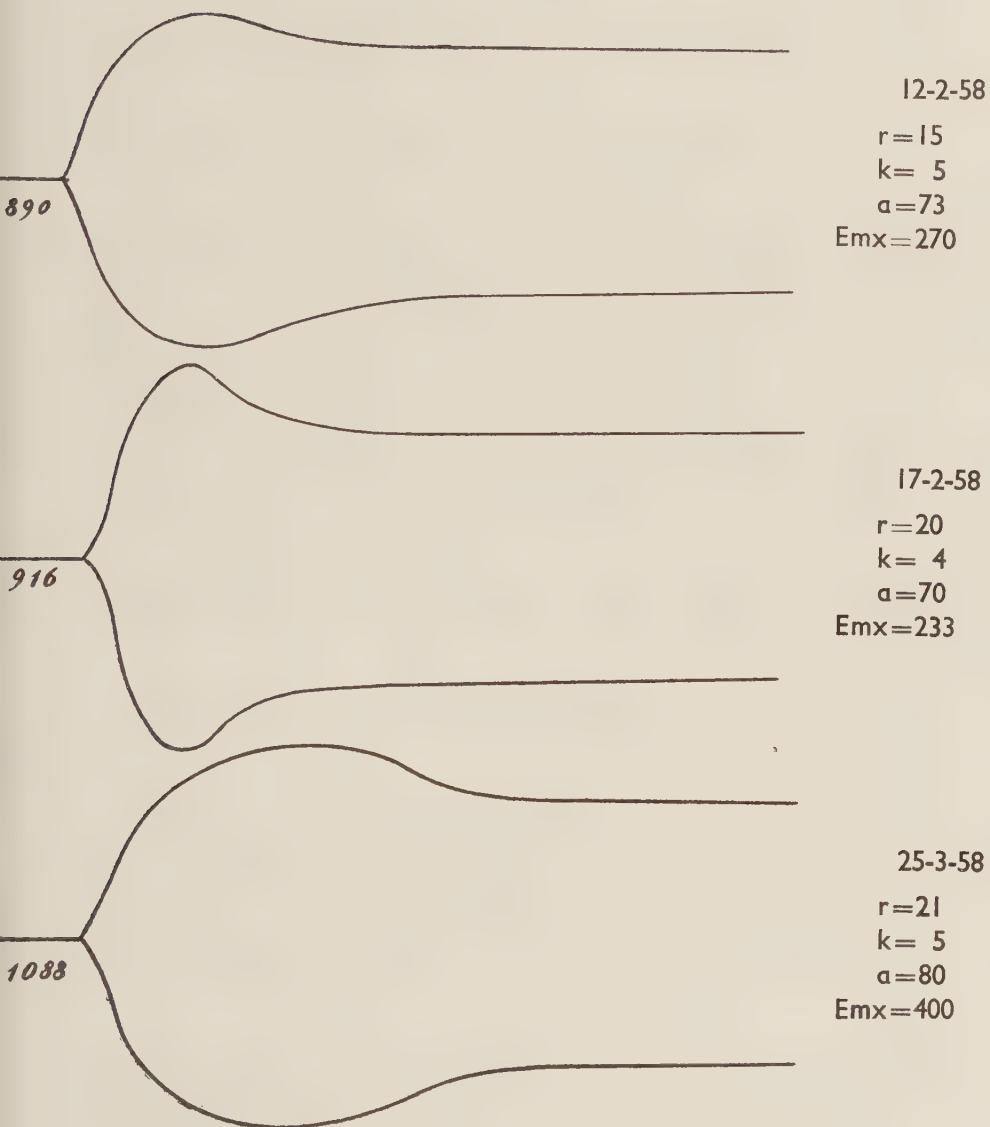
a = 68

Emx = 212



THROMBÉLASTOGRAMME

Image typique d'hyperplaquettose (observation n° 4)



Formes cliniques et classification des observations rapportées

On peut essayer, en tenant compte soit des données étiologiques, soit des données symptomatiques d'individualiser quelques formes cliniques.

1) *Sur le plan étiologique* on pourrait ainsi distinguer

- des formes *métastatiques*, consécutives à un cancer épithélial (observations n° 18.).
- des formes *paraphysiologiques* où la maladie apparaît par exemple *après une splénectomie*. L'hyperplaquettose est en effet normale dans ces cas là, mais reste modérée et surtout régresse plus ou moins complètement deux mois environ après l'intervention. Au contraire, les observations que nous présentons sous cette rubrique comporent un taux de plaquettes anormalement élevé, n'ayant absolument pas régressé spontanément et ayant nécessité l'administration de P32. On peut d'ailleurs se demander si certains de ces cas ne présentaient pas déjà avant l'intervention un certain degré d'hyperplaquettose. (Observation n° 4-20-33).

2) *Sur le plan symptomatique* à côté des *formes hémorragiques* de beaucoup les plus fréquentes. (22 observations ; n° 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 16, 17, 21, 22, 23, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 36) bien que non constantes, on peut distinguer :

- des formes de thrombocytémie — essentielle *pure* sans anémie ni polyglobulie, ni hémorragies notables. (Observations n° 24-25-30-34-37).
- des formes *plus ou moins évolutives*, se terminant plus ou moins rapidement. Il est à noter, par exemple, que parmi les observations recueillies dans la littérature, celle de FANGER, CELLA et LITCHMAN (cas n° 24), comportant une thrombocytémie très élevée (10.000.000 à 14.000.000 de $\frac{m}{m}^3$), fut découverte au cours d'un examen systématique et n'avait au bout de quatre ans donné lieu à aucune manifestation clinique. Cette observation peut faire discuter l'existence de *formes inapparentes ou stabilisées*.
- chez certains malades l'existence de paresthésies douloureuses, de céphalées à type de migraine, enfin de manifestations monoplégiques et hémip légiques, en général régressives, peut faire individualiser des *formes neurologiques* : observations n° 16-24-28-29-32-33-34-35.

Les observations n° 12-15, n'ont pas été classées. Nous manquons d'éléments permettant de les classer dans tel ou tel chapitre.

EVOLUTION

La brièveté relative de la plupart des observations que nous avons rassemblées ne permet pas de se faire une idée très satisfaisante de l'évolution qui, au demeurant, paraît très variable tant par sa durée que par son type.

La durée de la maladie est difficile à fixer, car on ne peut pas, le plus souvent, dire quand elle a commencé ; il serait alors plus exact de prendre, comme point de départ, la date à laquelle le malade a été vu pour la première fois, mais cette date est, elle-même, souvent imprécise. En ne retenant que les 6 cas décédés où l'on a pu fixer, au moins approximativement, le début et la date du décès (observations n° 5-7-18-21-22-25), on trouve une durée comprise entre 1 et 2 ans ; mais cette durée est tout à fait artificielle, certainement beaucoup trop courte, car on trouve d'un autre côté au moins 7 observations (n° 16-17-24-26-29-31-32), connues et surveillées depuis plus de quatre ans sans incidence notable sur l'état général qui reste satisfaisant. Ces deux brèves séries montrent tout au moins que la durée d'évolution est essentiellement variable et que les formes longtemps stabilisées sont loin d'être exceptionnelles. En fait cette diversité dans la durée de la maladie tient, semble-t-il, au fait que le malade meurt presque toujours de complications accidentelles et non de l'évolution naturelle du processus pathologique.

Les modes de terminaison, dans les 7 cas où il a été établi de façon précise, furent en effet les suivants :

- thromboses diverses, souvent cardio-pulmonaires, dans 5 cas (observations n° 5-18-21-25-27).
- hémorragies dans 2 cas (observations n° 22 et 35) avec en plus dans le cas n° 22 (REVOL) une évolution vers l'aplasie médullaire et la réticulopathie de type malin, qui pouvait être considéré comme un aboutissant en quelque sorte naturel de la maladie.

En somme il apparaît que presque toujours, mise à part cette observation n° 22, le malade quand il meurt, et cette issue fatale peut être très tardive, succombe plus à des *complications thrombosantes* (ou hémorragiques) liées à la fois à l'âge, au terrain vasculaire et à l'hyperplaquettose elle-même, qu'à une évolution maligne progressive du processus d'hyperplasie médullaire ; cette notion nous paraît importante à retenir pour la discussion nosologique de l'affection que nous verrons un peu plus loin.

DIAGNOSTIC

1) *LE DIAGNOSTIC POSITIF* de la thrombocytémie essentielle est un diagnostic clinique confirmé par le laboratoire. Il est basé sur la constatation d'un taux très élevé des plaquettes, au-dessus d'un million au $\frac{100}{mm^3}$ et ceci au cours de plusieurs examens successifs.

La ponction sternale joue de son côté un rôle capital. Elle montre une moëlle riche. La série érythroblastique et la série granuleuse sont bien représentées mais ce qui frappe surtout c'est une hyperplasie mégacaryocytaire et plaquettaire considérable. Les mégacaryocytes à tous les stades de maturation et les plaquettes en amas volumineux envahissent la moëlle. D'autres faits moins importants viennent confirmer le diagnostic ; ce sont :

- *du point de vue clinique* une tendance aux ecchymoses sous-cutanées, aux saignements faciles : épistaxis, gingivorragies. et la constatation d'une splénomégalie et accessoirement d'une discrète hépatomégalie.
- *du point de vue hématologique* : le chiffre des globules rouges qui est assez élevé : entre 4.5000.000 et 6.000.000 dans la majorité des cas ne s'étant pas accompagnés d'hémorragies notables.

la leucocytose accompagnée en général de polynucléose.

l'étude de la coagulation qui ne montre aucune anomalie notable mise à part une petite tendance à l'hypercoagulabilité dans le teste à l'héparine et un caillot parfois fragile, ainsi qu'un thrombélastogramme en goulot, assez caractéristique de l'hyperplaquettose.

le splénogramme rarement pratiqué ne montre pas toujours d'hypermégacaryocytose, mais celle-ci peut exister, associée à une légère réaction myéloïde et à une très forte hyperplaquettose. Tout ceci ne vient que confirmer un diagnostic qui a été établi sur le chiffre donné par la numération des plaquettes et le médullogramme.

2) *DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL*

La thrombocytémie essentielle doit être distinguée de certains autres états pathologiques très voisins. Ainsi que nous le constatons au chapitre étiologique il est souvent fort malaisé de classer tel ou tel cas dans tel ou tel chapitre et c'est tout le problème des états frontières.

Les *thrombocytémies des splénectomies* en sont un premier

exemple ; elles sont parfois très élevées mais toujours transitoires. Il est à noter toutefois que dans certains cas, notamment dans l'observation n° 4, le chiffre des plaquettes s'élève au-dessus du million et s'y maintient si longtemps que l'on est obligé d'envisager un traitement par le P32, pour agir sur des gingivorragies presque quotidiennes ; on peut réellement parler de thrombocytémie vraie.

Les *thrombocytémies* de certains cancers au stade d'irritation médullaire sont à dissocier des formes essentielles, mais cette distinction est parfois difficile tant que le cancer reste méconnu (obs. 18).

Les *thrombocytémies des états polyglobuliques*. Ce diagnostic différentiel est difficile car la thrombocytémie essentielle s'accompagne souvent d'une petite augmentation des globules rouges avec leucocytose et polynucléose et la maladie de VAQUEZ s'accompagne parfois d'une importante thrombocytémie. On pourrait théoriquement fixer les chiffres limites suivants :

pour une thrombocytémie essentielle : GR entre 4.500.000
6.000.000.

pour une maladie de VAQUEZ : GR bien au-dessus de
6.000.000, c'est-à-dire 8 à 9.000.000.

En fait la frontière est là encore bien floue (v. observ. 5) et c'est pourquoi nous groupons volontiers tous ces cas sous le signe de la myélose, soit hyperthrombocytaire, soit polyglobulique, soit les deux à la fois.

Les *thrombocytémies de certaines leucémies myéloïdes* posent le même problème. Elles sont assez courantes et plafonnent en principe du point de vue du chiffre des plaquettes aux alentours de 600 à 700.000 mm^3 , mais ceci n'est pas toujours exact. En général cependant le contexte clinique, l'importance de la leucocytose et de la myélocytose confirment rapidement le processus malin leucémique qui laisse dans l'ombre la thrombocytémie ; inversement une thrombocytémie d'allure essentielle ne s'est jamais accompagnée de myélémie très importante. Cependant certains cas, qui ne sont pas de véritables leucémies myéloïdes, posent un problème difficile et c'est là une raison de plus pour grouper ces états frontières sous le signe de la myélose, associant la réaction granuleuse et la réaction thrombocytaire, parfois même polyglobulique.

Pathogénie et mécanisme des hémorragies

1) *LA PATHOGENIE DE LA MALADIE* reste en fait inconnue, c'est la prolifération mégacaryocytaire qui explique l'augmentation importante des plaquettes sanguines. Mais la cause même de cette prolifération mégacaryocytaire nous échappe totalement. Peut-être des altérations artério-scléreuses, fréquemment rencontrées peuvent-elles intervenir. Mais ceci est loin d'être démontré. Si l'on admet l'intégration de l'affection dans le cadre de la myélose, on sera tenté avec le P^r CROIZAT, d'en faire une hyperplasie réticulaire primitive, mais le fond du problème pathogénique n'en est pas résolu.

2) *LA PATHOGENIE DES PRINCIPAUX SYMPTOMES* est mieux connue :

a) Le mécanisme pathogénique de la *thrombose* s'explique facilement par l'augmentation du chiffre des plaquettes facilitant évidemment l'hypercoagulabilité sanguine. Plusieurs auteurs ont constaté ce fait. PARAF, COLONNA et CAROLI ont constaté une hypercoagulabilité mise en évidence par le teste de tolérance à l'héparine. De leur côté, SOULIER et LARRIEU ont constaté que sur 11 cas de thrombocythémie, il existait 5 fois un raccourcissement de la même épreuve. Il ne s'agit cependant pas d'un fait absolument constant.

b) Le mécanisme des *hémorragies* dans les thrombocythémies a été très bien étudié par SOULIER, ALAGILLE et LARRIEU. De l'étude de ces travaux on retire trois hypothèses, mais l'accord est loin d'être réalisé sur ce point et aucune pour le moment n'arrive à prévaloir sur les autres.

LES HEMORRAGIES SONT DUES A LA THROMBOSE.

On sait depuis fort longtemps que la thrombose s'accompagne d'une hyperagglutinabilité plaquettaire s'ajoutant à une hyperviscosité sanguine liée au taux relativement élevé des globules rouges, le tout favorisant considérablement l'agglutination des hématies. C'est ainsi que l'association d'une splénomégalie et d'une thrombose dans le territoire porte a été fréquemment signalée.

Cette hypothèse est retenue par SOULIER et par WASSERMAN de New York qui estiment que la thrombose est un phéno-

mène pathologique suffisamment important pour déclencher des réactions nerveuses, vasculaires et humorales dont on ne peut que mesurer l'importance sans pouvoir encore en préciser la nature.

LES HEMORRAGIES SONT DUES A UNE ATTEINTE VASCULAIRE LIEE A L'HYPERPLAQUETTOSE.

Cette hypothèse a été suggérée par MINOT en 1923 et reprise par DAMEŠHEK en 1936. Ce dernier écrit que « la tendance au saignement n'est probablement que le résultat de la maladie sur les capillaires largement distendus ».

Il semble toutefois que l'on ne puisse aujourd'hui expliquer les hémorragies par un facteur vasculaire : l'étude de la résistance des capillaires s'avère pratiquement toujours normale.

LES HEMORRAGIES SONT DUES A UN TROUBLE DE LA COAGULATION.

SPAET avait écrit en 1956 que les plaquettes contiendraient en quantité extrêmement faible un facteur inhibiteur de la coagulation. Cet effet inhibiteur ne serait révélé que par des concentrations plaquettaires de 10 000 000/mm³. Le test de BIGGS serait fortement perturbé s'il était pratiqué avec des plaquettes normales concentrées à ce taux. Mais si nous examinons de nouveau l'observation de FANGER, CELIA et LITCHMAN nous constatons que pendant 4 ans le malade avait des plaquettes oscillant entre 10 et 15 millions au mm³ et qu'il ne présentait pas de phénomènes hémorragiques importants.

Les troubles de la coagulation chez les malades atteints de thrombocytémie essentielle sont, lorsqu'ils existent, plus que discrets et essentiellement variables dans le temps et pour un même malade. Ils ne peuvent intervenir que pour faciliter la reprise ou la persistance d'une hémorragie.

La première hypothèse reconnaissant le rôle de la thrombose dans les hémorragies semble, à l'heure actuelle, la plus vraisemblable.

DISCUSSION NOSOLOGIQUE

S'il est assez facile de dessiner les contours cliniques et hématologiques de l'affection que nous venons de décrire, il est beaucoup plus difficile, c'est là d'ailleurs le propre de beaucoup d'affections sanguines, de la situer au point de vue nosologique ; on pourrait d'ailleurs considérer qu'il s'agit d'une discussion purement spéculative ; en fait, sans en exagérer l'intérêt, nous pensons qu'une telle discussion mérite qu'on s'y arrête car elle peut conduire à des déductions thérapeutiques.

En premier lieu le qualificatif joint par les premiers auteurs au terme de thrombocytémie ne nous paraît pas justifié, le caractère hémorragique étant assez contingent bien que très fréquent. Mais nous discuterons également ce terme de thrombocytémie.

Les premiers auteurs qui individualisèrent le syndrome (DI GUGLIELMO, MORTENSEN), par ce nom même de thrombocytémie qu'il lui donnèrent, le placèrent à côté de la leucémie et de l'érythémie dans le cadre des hyperplasies malignes de type tumoral, avec envahissement sanguin, touchant l'une ou l'autre des trois lignées, blanche, rouge et plaquettaire ; cette symétrie, satisfaisante pour l'esprit, a contre elle des arguments sérieux, aussi valables d'ailleurs pour la lignée rouge que pour la lignée plaquettaire et expliquant que le terme d'érythémie ait été critiqué et qu'on lui préfère en général celui de polyglobulie ou de maladie de Vaquez ; dans cette dernière affection, en effet, l'envahissement sanguin est réalisé uniquement par des globules rouges adultes à l'exclusion d'érythroblastes ; il en est de même dans les thrombocytémies où le sang périphérique ne contient que des plaquettes adultes, et ceci en opposition avec les leucémies, dont une des caractéristiques est le passage d'éléments jeunes dans la circulation. Par ailleurs la thrombocytémie, comme la polyglobulie, présente une évolution irrégulière, capricieuse, sans doute très grave et assez rapidement mortelle dans un grand nombre de cas du fait des complications hémorragiques ou thrombosantes, mais d'autres fois beaucoup plus bénigne, s'étalant sur de longues années, allant même jusqu'à une stabilisation presque indéfinie ; il y a loin de cette évolution à celle de la leucémie beaucoup plus stéréotypée, beaucoup plus implacablement maligne dans un délai moyen assez fixe, et évoquant ainsi beaucoup mieux un processus néoplasique.

Par ailleurs, tandis que la leucémie présente dans tous ces cas et tout au long de son évolution, une pureté cytologique presque absolue avec atteinte exclusive d'une lignée blanche

(myéloïde ou lymphoïde ou leucoblastique ou monocytaire), la thrombocytémie, ainsi que nous l'avons vu dans plusieurs observations, s'accompagne souvent ou évolue vers une polyglobulie associée, parfois une myélocytose, qui évoquent plus la réaction myéloïde globale qu'une hyperplasie maligne, en principe exclusive.

Pour ces différentes raisons, et rapprochant l'affection de la myélose aleucémique chère à l'Ecole Lyonnaise et dont on sait qu'elle peut être tantôt surtout myélocytaire, tantôt érythroblastique, tantôt anémique, tantôt polyglobulique, tantôt mégacaryocytaire (au moins sur le plan de l'histologie splénique), nous proposerons volontiers, avec REVOL, l'appellation' de myélose hyperthrombocytaire, en faisant remarquer d'ailleurs que MORTENSEN lui-même avait déjà placé le syndrome dans le cadre des myéloses ; cette appellation laisse entendre qu'il ne s'agit que d'un processus hyperplasique réactionnel, peut-être réticulaire initialement (réticulomyélose suivant l'expression de FAVRE, CROIZAT et GUICHARD), de toutes façons sans caractère intrinsèque de malignité, malgré sa gravité. On explique ainsi qu'il puisse exister tous les termes de passage avec les autres types de myéloses, y compris la forme la plus fréquente où le processus de réticulomyélose, dans la moëlle, aboutit à une ostéomyélosclérose avec aplasie, tandis que dans la rate, il donne une réaction panmyéloïde caractéristique.

Nous ne cacherons pas la fragilité de cette argumentation dont la conséquence pratique est que la myélose hyperthrombocytaire, comme toute myélose aleucémique menacée d'hypoactivité médullaire importante, doit être traitée avec beaucoup de prudence et que la radiothérapie splénique, comme les divers antimitotiques, doivent y être maniés avec la plus grande circonspection.

TRAITEMENT

Le pronostic très réservé de la maladie avec issue fatale plus ou moins liée à des hémorragies sévères et plus souvent encore à des thromboses graves a incité évidemment à utiliser des thérapeutiques actives dans cette affection.

En fait cette thérapeutique en raison du petit nombre de cas observés comporte encore des inconnues. De multiples médicaments ont pu être tentés et préconisés que nous allons envisager rapidement.

Certaines se présentent comme des médications *essentiellement symptomatiques* telles les *thérapeutiques anti-coagulantes* qui visent uniquement à lutter contre la thrombose. Cette thérapeutique apparaît donc logique ; mais si elle a pu parfois améliorer l'état général (observation n° 33) elle est restée sans action sur la splénomégalie et le chiffre particulièrement élevé des plaquettes.

Le traitement symptomatique a pu viser aussi les hémorragies utilisant les *transfusions sanguines* par voie générale, et même certaines médications comme la thrombine. Une telle thérapeutique n'a en fait aucune action sur le trouble principal : le taux des plaquettes ne baissant pas.

D'autres thérapeutiques ont des visées plus audacieuses.

— L'URETHANE, les MOUTARDES à L'AZOTE ne seront citées que pour mémoire ; leur emploi fut jugé absolument inutile par HEMMELER.

La 6-mercaptopurine a été employée trop rarement pour pouvoir être jugée définitivement. Sur la malade de l'observation N° 3 son action a été excellente.

— La SPLENECTOMIE semble en réalité illogique au premier abord puisqu'elle a pour conséquence immédiate d'élever le taux des plaquettes. Elle a, en effet, révélé ce signe dans le cas de REVOL (observation n° 4). Dans le cas de SPANGBERG et LETTERGREN (observation n° 18) le taux des plaquettes qui était à $1.000.000/\text{mm}^3$ est monté, après ablation de la rate, à $5.000.000/\text{mm}^3$. Toutefois dans le cas observé par REVOL (observation n° 4), la splénectomie a considérablement amélioré l'état général. On ne peut donc la rejeter complètement a priori.

L'IRRADIATION RADIOTHERAPIQUE SPLENIQUE, tout aussi illogique que la splénectomie, à moins d'admettre une thrombocytogénèse splénique, n'a donné aucun résultat. Elle fut proposée par MORTENSEN en 1948 et essayée sans succès notable par REVOL en 1950.

La RADIOTHERAPIE MEDULLAIRE semble susceptible d'apporter un résultat plus intéressant. Il en a été ainsi dans une observation de PARAF où l'irradiation de 2.500 r au total, ayant porté sur les os plats et l'épiphyse des os longs, a fait tomber les plaquettes de $600.000/\text{mm}^3$ à $300.000/\text{mm}^3$. Le résultat persistait plusieurs mois après le traitement.

Il semble que le PHOSPHORE RADIO-ACTIF soit l'arme thérapeutique la plus efficace d'action rapide et prolongée (observation n° 1-2-3-4-28-29-31-33-34). En effet, en six semaines avec une seule administration, soit per os, soit par voie parentérale, de 5 millicuries de P32 le taux des plaquettes baisse et peut revenir à la normale, pour s'y maintenir environ pendant un semestre ainsi que l'a montré TUBIANA.

Si l'on veut obtenir un résultat durable, il faut administrer deux ou trois fois 5 millicuries de radio phosphore avec un certain intervalle (une quinzaine de jours au moins, souvent 1 à 2 mois). La dernière dose peut être moins importante et sera fixée en se basant sur les données des derniers examens hématologiques.

Les globules blancs et les globules rouges sont moins sensibles d'ailleurs au P32 ; leur chute s'amorce beaucoup plus tardivement que celle des plaquettes mais se poursuit après l'administration de la dernière dose de P32. Ce qui doit rendre prudent pour l'administration de ce dernier et surtout le rapprochement des doses. Les phénomènes hémorragiques sont très heureusement influencés par cette thérapeutique. Les epistaxis deviennent moins fréquentes, les hématomes sous-cutanés se raréfient pour disparaître même complètement.

Il semble même que le pronostic de cette affection qui semblait devoir être toujours fatale, soit considérablement amélioré par le P32 qui, ramenant le taux des plaquettes et des différents éléments figurés du sang à la normale, supprime les phénomènes hémorragiques et probablement les thromboses.

Il est intéressant de signaler que les rechutes sont très sensibles à un nouveau traitement par le phosphore radio-actif. Bref, il semble bien que le P32 soit, pour l'instant, la meilleure thérapeutique qui soit à notre disposition. Elle est d'application facile et le plus constamment efficace.

Quelques réserves sont cependant à faire. On a observé l'apparition d'hémopathies malignes, en général d'érythromyéloses, après emploi thérapeutique du P32 au cours de la maladie de VAQUEZ par exemple. La nécessité probablement très fréquente de répéter le traitement au bout d'un temps variable est susceptible évidemment d'augmenter la fréquence de ce risque.

De toutes façons, l'administration de P32 exige un spécialiste averti et une surveillance attentive.

CONCLUSIONS

1° - La myélose hyperthrombocytaire ou thrombocyémie hémorragique essentielle est une affection connue récemment et dont le nombre d'observations publiées reste assez limité. Nous en avons réuni 37 cas dont 5 inédits.

2° - Elle se caractérise hématologiquement par une augmentation considérable du chiffre des plaquettes sanguines (1.000.000/ $\frac{mm^3}{mm^3}$ et davantage) liée à une prolifération importante des mégacaryocytes dans la moëlle osseuse et parfois aussi dans la rate.

3° - Le tableau clinique n'est pas univoque. Les cas les plus typiques se caractérisent par des hémorragies notables et répétées et par des accidents de thromboses de siège très variable. Une splénomégalie, parfois importante, complète en général le tableau.

4° - Certaines hémorragies peuvent être sous la dépendance de phénomènes thrombosants. Hémorragies et thromboses conditionnent en général la gravité du pronostic.

5° - A côté des thrombocyémies essentielles où l'augmentation du seul chiffre des plaquettes constitue le seul trouble hématologique, il existe des cas où la thrombocyémie apparaît secondaire à une cause donnée telle une splénectomie, ou est associée à un autre trouble hématologique en particulier une polyglobulie, accessoirement une légère leucocytose avec myélocytose. De tels faits trouvent tout naturellement leur place dans le cadre, classique à Lyon, des myéloses alcucémiques.

6° - Diverses thérapeutiques ont été utilisées. Parmi elles le radio-phosphore est à l'heure actuelle sans conteste la thérapeutique essentielle, exigeant seulement pour son emploi un spécialiste averti et une surveillance attentive.

BIBLIOGRAPHIE

- AKAZAKI (K.) et HAMAGUCHI (I.). — *Ein Fall von Thrombocythämie.* Beitr. z. path. anat. 103, 95, 1939.
- ALAJOUANINE (T.), CASTAIGNE (P.), FOURNIER (E.), CAMBIER (J.) et AUZEPY. — *Multinévrites avec gangrène ischémique des doigts chez une femme présentant une thrombocythémie. Guérison après application de P32.* Revue neurologique. 98. N° 6. 772-777, Juin 1958.
- ALAGILLE (D.) et SOULIER (J.-P.). — *Action des enzymes protéolytiques sur le sang total in vitro. Modifications des facteurs de la coagulation et du complément.* Sem. Hôp. Paris, 32, 355-359, 1956.
- ARLOTTI (O.), BALLERINI (G.). — *La patogenesi delle sindromi emorragiche e trombotiche nelle trombocitemie.* Hæmatologica archivo., vol. XLII, fasc. IX, 1957.
- AUGIER (Mlle). — *Formes polyglobuliques de la myélose aleucémique mégacaryocytaire.* Thèse Lyon, 1948.
- BASERGA (A.), ARLOTTI (O.) et BALLERINI (G.). — *Deux cas de Thrombocythémies avec diathèse hémorragique au cours de la maladie de Vagues.* Le sang. XXVIII. 3, 218, 1957.
- BERGER (M.). — *Traitement des maladies du sang par le P32.* La revue du praticien, VIII, 23, 2677, 1958.
- BIGELOW (F. S.). — *Serotonin activity in blood. Measurements in subjects and in patients with thrombocythémie hemorrhagica and other hemorrhagic states.* J. Lab. and clin. med., 43, 759, 1954.
- BIGGS (R.), and DOUGLAS (A. S.). — *The thromboplastin generation test.* J. clin. path., 6, 23, 1953.
- BIGGS (R.) and Mc FARLANE (R. G.). — *Human blood coagulation.* 2^e edition. Blackweel, Oxford, 1957.
- BINSWANGER (D.), SCHAUB (F.) et SCHEITLIN (W.). — *Zur hämorrhagischen diathese bei extremer vermehrung der thrombocyten (Thrombocythämie hämorrhagica).* Acta Haemat., 14, 382-386, 1955.
- BODE (O. B.). — *Über einen Fall hochgradiger Thrombocytenvermehrung.* Klin. Wehusr., 9, 1587, 1930.
- BOUNAMEAUX (Y.). — *Note sur le syndrome hémorragique des thrombocytoses.* Le sang. XXVIII, 3, 290, 1957.
- BOUSSER (J.). — *Thrombocythémie dite essentielle (avec polyglobulie).* Le sang, XXVIII, 3, 263, 1957.
- BOUSSER (J.), BENHAMOU (J. P.), CHRISTOL (D.), MAS (M.). — *Les thrombocythémies.* Presse Med., 65, 347, 1957.
- BRACCO (M.), CURTI (P. C.), BALLERINI (G.). — *Azione del fattore vasocostrittore piatrinico (5- ossitriptamina) sulla resistenza capillare.* Il Farmaco (Ed Scient.), 9, 318, 1954.

- BRUGSCH (H.). — *Persistierende Thrombocytamie und leukämie nach Milzentfernung*. Folia haemat. Lpz, 49, 454, 1933.
- BUDTZ, OLSEN IO. J. . . *Clot retraction*. Blackwell, Oxford, 1951.
- CAROLI (J.), PARAF (A), ETEVE (J.), ALAGILLE (D.), TUBIANA (M.). — *Pyleplebite et thrombocytémie essentielle. Traitement par le P32*. Revue Méd. Chir. Mal. Foie, 31, 59, 1956.
- CAZAL (P.) et IZARN (P.). — *Variations du temps de coagulation plasmatique en présence d'héparine en fonction de la concentration du plasma en plaquettes*. Acta Haemat., 10, 37-45, 1953.
- COLIEZ (R.), TUBIANA (M.), ALAGILLE (F.). — *Traitement par le phosphore radio-aetif des thrombocytémies et des polyglobulies*. J. Radio et electro., 38, 405, 1957.
- DAMESHEK (W.). — *Leukemia or polycytemia*. J. A. M. A., 106, 1837, 1936.
- DAMESHEK (W.). — *Some speculations on the myeloproliferative syndrômes*. Blood, 6, 372, 1951.
- D'ANTUONO (G.). — *Le trombocitemie*. Haematologica, 42, 513, 1957.
- DE NICOLA (P.). — *La retrazione del coagulo e le sue alterrazioni sul a base di nuovi dati sperimentali e clinici*. Haematologica, 1957 (in corse di stampa).
- DI GUGLIELMO (G.). — *Megacariociti e piastrine*. Haemat., 1, 303, 1920.
- DI GUGLIELMO (G.). — *Erithroleucemia e piastrinemia*. Folia. medicina, 1, 36, 1920.
- DI GUGLIELMO (G.). — *Megacariocyte nel sangue periferico*. Haemat., 4, 182, 205, 1923.
- DRAKE (C. B.). — *Leukemia with thrombocytosis*. J. A. M. A., 106, 1005, 1936.
- DRAPIER (Mme). — *La myélose aleucémique. Osteo fibro reticulo-myélose*. Thèse, Lyon, 1957.
- DUBINSKAIA (B.). — *Über die Riesenzellformen der Myelose*. Virchow's Arch., 270, 192, 204, 1928.
- EPSTEIN (E.) et GOEDEL (A.). — *Hämorrhagische Thrombocythämie bei vasculärer Schrumpfmilz*. Virchow's Arch. path. Anat., 292, 293, 1934.
- EPSTEIN (E.) et KRETZ (J.). — *Über eine Fall von hochgradiger thrombozytenvermehrung*. Klin Wchusehr., 9, 1177, 1930.
- FANGER (H.), CELLA (L. J.) et LITCHMAN (H.). — *Thrombocythemia. Report of 3 cases and review of literature*. New Engl. J. Med., 250, 456, 1954.
- FORSELL J.). — *Polycytemi, anemi och förkalkad mjälte hos samma patient. Ett såreget hematologiskt fall*. Nord Med., 22, 1123, 1944.
- FORSELL (J.). — *Epikris till ett fall af polycytemi anemi och förkalkad mjälte hos samma pateint*. Nord Med., 33, 313, 1947.
- FRANKS (R. B.). — *Myelobriobrosis*. Proc. R. Soc. Med., 45, 30, 1947.
- GOUDEMAND (M.), HUTIN (A.). — *Les thrombocytémies essentielles*. Sem. Hôp. Paris, 33, 21, 1957.

- GUICHARD, PLAUCHU et AUGIER (Mlle). — *A propos du diagnostic des polyglobulies primitives avec erythroïse : maladie de Vaquez et myélose alocémique à forme polyglobulique*. Gaz. Hôp., 15, 229, 1944.
- GUICHARD (A.), FAYOLLE (J.), ALEX (R.) et REVOL (L.). — *Myélose alocémique décalcifiante à plaquettes et à mégacaryocytes. La leucémie à plaquettes*. Le sang, 27, 337-351, 1956.
- HARDISTY (R. M.) and WOLFF (H. H.). — *Haemorrhagic Thrombocythemia : a clinical and laboratory study*. British J. of haemat., 1, 390, 1955.
- HEMMELEER (G.). — *Leucémie mégacaryocytaire avec thrombocythémie*. Schweiz med. Wschr., 78, 976, 1948.
- HOLST (J. E.). — *Hemorrhagical thrombocythemia*. Acta med. scand. 130, 507, 1948.
- HUTT (M.S.R.), PINNIGER (J. L.) et WETHERLEY-MEIN (G.). — *The myeloproliferative disorders. With special reference to myelofibrosis*. Blood, 8, 295-314, 1953.
- INTROZZI (P.), DE NICOLA (P.). — *Recherches sur la physiopathologie des plaquettes*. Scientia Med. Italica, 4, 501, 1956.
- JACKSON (D. P.), HARTMAN (R. C.) and CONLEY (C. L.). — *Clot retraction as a measure of platelet function. II clinical disorders associated with qualitative platelet defect (thrombocytopathic purpura)*. Bull. Johns Hopk., 93, 370, 1953.
- JASINSKI (B.). — *Zur pathogenese der thrombocythämie*. Acta haemat., 2, 145, 1949.
- KISSEL (P.), DURIEUX (J. B.), SCHMITT (J.) et TRIDON (P.). — *Les complications nerveuses des thrombocythémies*. Rev. Neuro., 98, n° 6, 766-772, Juin 1958.
- KISSEL (P.), FAIVRE (G.), CRAUS (B.), DEBRY (G.), SCHMITT (J.) et REMIGNY (E.). — *Thrombocythémie essentielle et thrombocythémie secondaire « additionnée »*. Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 73, 447-453, 1957.
- KLEIN (E.), FIORENTINNO (R.). — *Effets of varying concentrations of platelets and their lyophilized derivatives on generation of tromboplastin*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 94, 357-359, 1957.
- LACHNIT (V.). — *Über einen merkwürdigen Fall von Thrombocytenvermehrung*. Wien Klin Wchuschr., 53, 963, 1940.
- LARRIEU (M. J.), CAEN (J.), BERNARD (J.). — *Inhibiteur de la coagulation d'origine plaquettaire. Etude « in vivo » et « in vitro »*. Rev. Hématol., 10, 719-724, 1955.
- LAWRENCE (J. H.). — *Polycythemia : physiology, diagnosis and treatment*. Grune et Stratton, New-York, 1955.
- LEBEL (H.). — *Et Tilfaelde af thrombocythaemia hemorrhagica*. Nord. Med., 33, 303, 1947.
- LEITNER (St J.). — *Über Trombocythämien mit megakaryozytenvermehrung in Knochenmark*. Acta med. Scand., 119, 331, 1945.
- LEMAIRE (A.), DEBRAY (J.) et Mme COMBRISSE-LEBOLLOCH. — *Etude clinique cytologique et biologique d'une thrombocythémie crypto-génétique*. Le sang, XXVIII, 3, 261, 1957.

- LEMAIRE (A.), DEBRAY (J.) et MINE COMBRISSEON-LEBOLLOCH. — *Etude clinique cytologique et biologique d'un cas de thrombocytemie chronique avec anémie*. Le sang, XXVIII, 3, 273, 1957.
- LEMAIRE (A.), DEBRAY (J.) et MINE COMBRISSEON-LEBOLLOCH. — *Etude clinique cytologique et biologique d'un cas de thrombocytemie avec polyglobulie modérée chez une femme atteinte de maladie de Paget*. Le sang, XXVIII, 3, 222, 1957.
- LEVIN (W. E., CELANDER (D. R.) et GUEST (M.). — *The mechanism of hemorrhagic manifestations associated with thrombocythemia*. J. Lab. Clin. Med., 46, 930-931, 1955.
- LEVINSON (B.), JONES (R. S.) et WINTROBE (M. M.). — *Un cas de thrombocytemie avec polyglobulie chez une femme avec envahissement pulmonaire par une substance éosinophile hyaline*. Le sang, XXVIII, 3, 224, 1957.
- MAC CABE (W. R.), BIRD (R. M.) and MAC LAUGHLIN (R. A.). — *Case report : Is primary hemorrhagic thrombocythemia a clinical myth*. Ann. Int. Med., 43, 182, 1955.
- MALLARME (J.). — *Les thrombocytemies hémorragiques*. Le sang, XXVIII, 3, 209, 1957.
- MALLARME (J.), AUZEPY (Ph.). — *Distinction nosographique (clinique et hématologique) des thrombocytemies*. Presse Med., 65, 35, 1957.
- MAUPIN (B.). — *Les plaquettes sanguines de l'homme*. Masson et Cie 1954.
- MAUPIN (B.), BAYLON (H.), MORAS (P.) et VIGNE (J.). — *Sur un cas de thrombocytemie hémorragique évoluant vers la maladie de Vaquez*. Le sang, XXVIII, 3, 219, 1957.
- MICHON (P.), BEUREY (J.), REMIGY (E.). — *Thrombocytemie hémorragique au cours d'un syndrome syringomyélique*. Le sang, XXVIII, 3, 272, 1957.
- MINOT (G. R.). — *Megacaryocytes in the peripheral circulation*. J. Exper. Med., 36, 1, 1922.
- MINOT (G. R.) et BUCHMANN (T. E.). — *Erythremia (Polycythemia rubia vera)*. Am. J. Med. Sci., 166, 470, 1923.
- MINOT (G. R.) and BUCHMANN (T. E.). — *The blood platelets in the leukemias*. Am. J. Med. Sci., 169, 477, 1925.
- MOOLTEN (S. E.), VROMAN (L.), VROMAN (G. M. S.) et GOODMAN (B.). — *Role of blood platelets in thromboembolism*. Arch. intern. Med., 84, 667, 1949.
- MORTENSEN (O.). — *Thrombocythemia hemorrhagica*. Acta Med. Scand., 129, 547, 1948.
- OWREN (P.). — *Thrombocytemie essentielle*. Gastroenterologica Basel., 68, 148, 1943.
- PARAF (A.), COLONNA (D.), CAROLI (J.). — *Pyléphlébite thrombocytemique*. Arch. Mal. App. Dig., 44, 315-333, 1955.
- PERUGINI (S.) et SOLDATI (M.). — *Cytochemical studies of the megacaryocytes and platelets in pathological conditions*. Schwitz. Med. Wehschr., 1956, 86, 1437-1439.

- PETRESCU (M.), OLARU (Z.) and VERENAU (I.). — *A case of thrombocythemia or myeloid megakaryocytic leukemia in a patient 57 years.* Bull. Soc. Med. Hôp. Bucarest, 23, 212, 1941.
- PROST (R. J.) (Mlle). — *Amplitude maxima du thrombodynamogramme. Influence des plaquettes et du fibrinogène. Application à l'étude des anticorps antiplaquettaires.* Thèse Lyon, 16 janvier 1959.
- QUICK (A. J.). — *The physiology and pathology of hemostasis.* London. Kimpton, 60, 1951.
- QUICK (A. J.). — *Hemorrhagic diseases.* Philadelphie, 1957.
- REID (J.). — *Hemorrhagic thrombocythemia.* Lancet, II, 584, 1954.
- REVOL (L.). — *La myélose hyperthrombocytaire (thrombocytémie hémorragique).* Le sang, XXI, 5, 409-423, 1950.
- ROSENTHAL (N.). — *Clinical and hematologic studies on Banti's diseases. The blood platelet factor with reference to splenectomy.* J.A.M.A. 84, 1887, 1925.
- ROWLANDS (R. A.). et VAIZY (J. M.). — *Primary thrombocythæmia.* Lancet ir. 1217, 1938.
- SCHUPBACH von (A.). et HERMANN (E.). — *Thrombosekrankheit bei essentiell 1^{er} Thrombocythämie.* Schw. Med. Wchusch. 84, 95, 1954.
- SINGER (K.), MILLER (E. B.), et DAMESHEK (W.). — *Hematologic changes following splenectomy in man with particular reference to target cells hemolytic index and lysolecithin.* Ann. J. Med. Sci. 202, 171-187, 1941.
- SMITH (M D.). — *Essential thrombocytosis and its significiance : with report of a case* Glasgow Med. J. 34, 308, 1953.
- SODERSTROM (N.). — *Om hamorrhagisk thrombocytos.* Nord. Med. 20, 47, 1946.
- SOULIER (J. P.), LARRIEU (M. J.) et WARTELE (O.). — *La thromboplastinoformation dans les affections plaquettaires. Etude de 34 cas à l'aide du test de Biggs et Douglas.* Acta. hæmat. 14, 160-176, 1955.
- SOULIER (J. P.), ALAGILLE (D.) et LARRIEU (M. J.). — *Modification in vivo des facteurs de coagulation dans les fibrinolyse. Valeur du déficit en pro-accélélerine pour le diagnostic des protéolyses frustes ou latentes.* Sem. Hôp. Paris, 32, 359, 1956.
- SOULIER (J. P.), ALAGILLE (D.) et LARRIEU (M. J.). — *Physiopathodes hémorragies au cours des hyperplaquetoses. Etude de l'hémotase chez 27 malades.* Le sang XXVIII, 3, 277, 1957.
- SPAET (T. H.), BAUER (S.) and MELAMED (S.). — *Hemorrhagic thrombocythemia : a blood coagulation disorder.* A.M.A. Arch. Int. Med. 98, 377, 1956.
- SPANGBERG (J.) and ZETTERGREN (L.). — *A case of thrombocythemia essentiellis* Acta Med. Scand. 135, 176, 1949.
- STEFANINI (M.). — *Mechanism do blood coagulation in normal and*
- STEFANINI (M.), DAMESHEK (W.). — *The hemorrhagic disorders.* Page 193-200, 1955.
- STENSTROM (N. M.). — *Three cases of megacaryocytic leukemia.* Acta Med. Scand. supp. 246, 234-239, 1950.

- THIEFFRY (S.), AICARDI (J.) et BARRE (C.). — *Accidents neurologiques associés à une thrombocytose sanguine*. Sem. Hôp. Paris, 1958, 34, 1201-1206.
- THIEFFRY (S.), BUHOT (S.) et AICARDI (J.). — *Une observation de thrombocytémie essentielle*. Le sang, XXVIII, 3, 264, 1957.
- TINNEY (W. S.), HALL (B. E.) et GIFFIN (H. Z.). — *Hematological complications of polycythemia vera*. Proc. Staff. Meet. Mayo. clinic. 12, 227, 1943.
- TOCANTINS (L. M.). — *Mammalian blood platelets in health disease*. Mecine 1938, 17, 155-260.
- TUBIANA (M.), GASEL (J.). — *Action du radio-phosphore sur la polyglobulie essentielle et l'augmentation du nombre des plaquettes. A propos de 82 cas personnels*. La presse med. 63, 851-854, 1955.
- TUBIANA (M.) et BOIRON (M.). — *Le traitement des thrombocytémies par le phosphore radio-actif*. Le sang XXVIII, 3, 291, 1957.
- UOTILA (U.). — *On hemorrhagic thrombocythemia* Acta med. Scand. 95, 136, 1938.
- WASSERMANN (L. R.) et GELIN (G.). — *Essential thrombocythemia* (à paraître).
- WASSERMAN (L. R.), VROMAN (L.) et GELIN (G.). — *Hémorragies et thromboses au cours de la thrombocythémie essentielle*. Le sang, 7, 1958.
- WOODROW (J. C.) et COPE (S.). — *Hæmorrhagic thrombocythæmia treated with radio-active phosphorus*. Brit. Med. J. 2, 1069, 1955.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

"LA THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE"

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 9 mai 1959.

Le Professeur,
GIRAUD.

VU :

Montpellier, le 11 mai 1959.

Le Doyen,
G. GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 11 mai 1959.

Le Recteur,
RICHARD.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

Table des Matières

Historique	15
Observations personnelles	17 à 32
Observations recueillies dans la littérature	33 à 48
Etiologie	49
Etude clinique	53 à 55
Etude biologique	56 à 59
Formes cliniques et classification des observations rapportées	60
Evolution	61
Diagnostic	62 et 63
Pathogénie et mécanisme des hémorragies	64 et 65
Discussion nosologique	66 et 67
Traitement	68 et 69
Conclusions	70
Bibliographie	71 à 76
Serment	79

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au **nom de l'Etre suprême**, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque !

IMPRILUX

**53, Rue de Gaulle
SAINT-ETIENNE**

— 1959 —

